

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N°.....

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

290

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

René-Frédéric ROGER

né le 19 mai 1912, à Paris

Interne des Hôpitaux de Paris

LE MONOCYTE

(ETUDE MORPHOLOGIQUE)

Président : M. ABRAMI, Professeur

Librairie LOUIS ARNETTE
2, rue Casimir-Delavigne
PARIS

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N°.....

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

René-Frédéric ROGER

né le 19 mai 1912, à Paris

Interne des Hôpitaux de Paris

LE MONOCYTE

(ETUDE MORPHOLOGIQUE)

Président : M. ABRAMI, Professeur

Librairie LOUIS ARNETTE
2, rue Casimir-Delavigne
PARIS

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER ..	Chimie.	LANTUÉJOUL..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD ...	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENÈGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	M ^{me} J. LÉVY..	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL ...	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MÉNÉGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
DELARUE ...	Anatomie pathologique.	MOLLARET ..	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H)..	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE ...	Médecine légale.	PETIT-DUTAIL- LIS	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET ..	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE.....	Pathologie chirurgicale.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRÈN- TANO.....	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD ..	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
M ^{me} GAUTHIER- VILLARS ...	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
N... ..	Physiologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.		



III. — AGREGES RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale. Pharmacologie.		Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.	LE LORIER ..	Obstétrique.
GUÉNIOT	Obstétrique.	NEVEU- LEMAIRE ..	Parasitologie.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
HUGUENIN....	Anatomie pathologique.	VAUDESCAL .	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		BROCQ.	
CATHALA.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHEVALLIER		DE GAUDART	
DONZELOT.		D'ALLAINES.	
DUVOIR.		FEY.	
GASTINEL		LEVEUF.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
MOREAU		MOURE.	
LIAN.		QUÉNU.	
SÉZARY.			
	MM.		
	ECALLE.	} Clinique obstétricale.	
	ME TZGER.		
	PORTES.		
	VIGNES.		

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
N... ..	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A JACQUELINE

A GEORGES MOUTON

Interne des Hôpitaux de Paris

Qui est pour moi plus qu'un frère.

A MON MAITRE
ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ABRAMI
Professeur de clinique médicale à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Broussais

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. CHEVALLIER
Médecin de l'Hôpital Cochin

Qui nous a inspiré le sujet de cette Thèse.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHIRAY

*Professeur d'Hydro-Climatologie
à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Bichat*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TROISIER

*Professeur de Clinique de la Tuberculose
à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Laennec*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR N. PERON

Médecin de l'Hôpital Ambroise-Paré

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

avec l'expression de ma gratitude et de mon respectueux dévouement.

INTRODUCTION

Le monocyte, a écrit Pappenheim, est « la bête noire des hématologistes ». De fait, si l'on considère la littérature hématologique de ces vingt dernières années, on ne peut manquer d'être frappé par le nombre important de travaux qui lui ont été consacrés. Or, malgré cela, l'unanimité est loin d'être faite sur ce sujet.

Rappelons que, sur le problème de son origine, s'affrontent les auteurs qui, avec Bloom, Maximow, Forkner, Lang, le font dériver de la lignée lymphoïde, les seconds qui, avec Naegeli et son école, le rangent dans la lignée myéloïde, les troisièmes qui, avec Aschoff, Kiyono, Schilling, Netousek, Ferrata, Di Guglielmo, Pittaluga, Mas y Magro, Merklen et Wolf, Tzanck et d'autres, en font un élément circulant du système réticulo-endothélial. Or, tous ces auteurs appuient leur thèse sur des arguments qui paraissent également valables et aboutissent à des théories trop inconciliables pour qu'on ne soit pas amené à penser que chacune d'elles doit avoir son défaut, sa faiblesse et qu'aucune d'elles ne répond entière-

ment à la réalité. C'est pourquoi certains auteurs, comme notre maître Paul Chevallier, se refusent encore à prendre parti pour telle ou telle théorie. M. Paul Chevallier nous a fait remarquer qu'une des raisons qui est peut-être à l'origine du conflit, ou, si l'on préfère, qui contribue à maintenir un certain degré d'obscurité, sur le problème génétique du monocyte, est l'imprécision qui règne, d'une façon générale, sur sa morphologie exacte.

Déjà, nous verrons qu'avant d'avoir acquis définitivement droit de cité à côté des lymphocytes et des polynucléaires, de nombreuses voix se sont élevées pour lui contester son individualité morphologique. Et il est encore, particulièrement en France, des auteurs qui se refusent à lui faire sa place dans la nomenclature hématologique et qui le font indifféremment entrer dans les groupes hétérogènes des moyens et des grands mononucléaires.

Sans doute, cependant, le monocyte typique est-il bien connu dans ses caractères essentiels. Naegeli, surtout, lui a consacré des études approfondies dans les éditions successives de son *Traité des Maladies du sang*. Néanmoins, il n'est pas rare que les hématologistes les plus entraînés hésitent encore à la lecture de certaines lames de sang. Cela vient de la polymorphie extrême des monocytes, de la grande variabilité de ses aspects morphologiques (à l'état normal, selon son âge, et au cours de différents processus morbides) et des caractères souvent peu tranchés qui le séparent d'autres éléments sanguins.

D'autre part, guidés par leur théorie génétique, certains auteurs, partisans de l'origine réticulo-endothéliale, ont voulu confondre délibérément le monocyte avec les cellules conjonctives mobilisables et ont été amenés à élargir encore le cadre déjà si difficilement délimitable du monocyte. Ce qui a contribué à accroître la confusion.

C'est pourquoi, sur les conseils de M. P. Chevallier, nous avons décidé de reprendre l'étude anatomo-histologique du monocyte, d'en préciser, dans toute la mesure du possible, les différents caractères morphologiques. Nous avons décidé de nous en tenir strictement à cette description et d'éviter volontairement d'aborder et de discuter le problème de son embryologie.

Notre plan sera le suivant :

Après un bref rappel historique, nous passerons en revue, dans une première partie, les descriptions qu'ont données du monocyte adulte normal un certain nombre d'hématologistes, dans leurs travaux et dans les traités classiques. Cette confrontation nous paraît utile à plus d'un titre : en premier lieu, elle nous mettra exactement en face du problème, en nous révélant et les points communs qui les rapprochent et les divergences qui les séparent ; en nous montrant, en second lieu, que l'imprécision de quelques descriptions explique la confusion qui a pu naître dans beaucoup d'esprits ; en nous permettant,

enfin, de rendre à chacun des auteurs la part de mérite qui leur revient.

Il nous a été impossible de trouver la description de certains hématologistes. Nous le regrettons et nous nous en excusons. D'autre part, malgré la lecture des travaux de certains auteurs, nous n'avons pu dégager nulle part de description du monocyte. C'est le cas, par exemple, des travaux de Bloom et de ceux de Pittaluga.

Dans une seconde partie, nous procéderons à une analyse critique de ces citations et nous tâcherons d'en dégager une description aussi exacte que possible du monocyte adulte normal. Nous passerons, pour cela, successivement en revue le noyau : sa forme, sa structure, ses nucléoles ; le cytoplasme et ses granulations, les réactions des oxydases et des peroxydases, la fonction macrophagique, les colorations supra-vitales.

Dans une troisième partie, nous étudierons les variétés morphologiques du monocyte : jeune, âgé, pathologique.

Dans une quatrième partie, nous esquisserons un chapitre d'anatomie comparée. Nous rechercherons si les cellules monocytoides existent ailleurs que chez l'homme — chez les vertébrés puis les invertébrés — et si elles sont identiques aux monocytes humains.

Enfin, dans une cinquième partie, nous envisagerons des cellules sanguines dont la morphologie se rapproche le plus de celle des monocytes et qui peu-

vent prêter à confusion, en n'en retenant que les caractères qui peuvent servir à la différenciation. Nous établirons, en quelque sorte, le diagnostic différentiel du monocyte.

Comme on le voit, et nous tenons à y insister, tout problème embryogénétique sera par nous systématiquement éliminé de cette étude.

HISTORIQUE

Les monocytes furent pendant longtemps rangés parmi les « grands mononucléaires » avec lesquels des auteurs les confondent encore aujourd'hui. C'est sous ce nom que Max Schultze les décrit pour la première fois en 1865. Warthon Jones (1846), Virchow (1853) et Robin (1856) avaient déjà étudié les diverses variétés cellulaires du sang, mais M. Schultze étudiant sur du sang frais incolore adulte, reconnaît les grands mononucléaires « de dimensions plus grandes que celles des hématies, avec un noyau arrondi et un protoplasme net et large ».

Meischnikoff, en 1884, apporte quelques précisions sur la question à propos de ses travaux sur les macrophages.

En 1891, Ehrlich, utilisant le premier les colorants d'aniline, distingue deux groupes de leucocytes : les uns, granuleux, les autres « agranuleux », et il instaure à cette occasion sa théorie du dualisme. Il distingue nettement, parmi les cellules du second groupe, les « grands mononucléaires » des lymphocytes.

Mais bientôt après, plusieurs auteurs vont décrire des cellules qui ne peuvent entrer dans l'un ni l'autre des deux groupes. Et l'on voit apparaître, dans la nomenclature hématologique, des cellules qui créeront bientôt la confusion. Ehrlich lui-même, décrit ses « formes de transition », par lesquelles s'opère, selon lui, le passage entre grands mononucléaires et leucocytes granuleux.

Dès 1898, Mallory, à propos de ses travaux histopathologique sur la fièvre typhoïde, individualise nettement certains grands mononucléaires auxquels il attribue une origine endothéliale. Patella (1903) se déclare partisan d'une même origine.

En 1900, Pappenheim se refuse à admettre les formes de transition d'Ehrlich ; il prétend qu'elles ne représentent que des mononucléaires vieillis, « incapables d'élaborer des granulations neutrophiles ». C'est à lui que revient le mérite de grouper pour la première fois les grands mononucléaires et les formes de transition, groupe auquel il donne le nom de *monocytes*.

Türk, en 1904, se rallie à cette conception et décrit ces « cellules particulières qui représentent les éléments d'un système leucopoïétique rudimentaire ».

Toutefois, des auteurs comme Ziegler, Jagic, etc., se refusent à accorder l'autonomie morphologique à ces cellules et ils en font des formes vieilles ou dégénérées des myéloblastes. D'autres auteurs, partisans d'une théorie uniciste, comme Weidenreich, Downey, Grawitz, Maximow, s'opposent également

à reconnaître au monocyte son individualité, considérant qu'il ne s'agit là que d'état fonctionnel particulier des lymphocytes. Ferrata, en 1906, se rallie à cette manière de voir et la défend avec Pappenheim, en 1910, dans sa monographie sur les cellules mononucléées du sang.

Néanmoins, Banti, en 1906, admet que les monocytes soient des éléments particuliers du sang.

Bientôt, d'autres auteurs (Rieux en 1910, Decastello en 1911, Frumkin en 1911, Hynek en 1912) défendent l'autonomie morphologique du monocyte dont ils font une variété leucocytaire spéciale, entièrement indépendante des lymphocytes et des granulocytes. Hynek écrit : « Le monocyte est un troisième type cellulaire, autonome et irréversible du sang circulant. »

Pappenheim (1911-1913) et Ferrata (1912) abandonnent leur première conception, se rallient à la nouvelle et élaborent, à partir de là, une nouvelle doctrine.

Enfin, Aschoff et Kiyono en 1913, et Kiyono (1914) ont publié les résultats de leurs travaux sur le système réticulo-endothélial. Ils introduisent en hématologie la coloration intra-vitale *in vivo* qui leur permettra d'individualiser catégoriquement le monocyte. Ces travaux, d'ailleurs, seront le point de départ de multiples recherches et de nombreuses controverses. A partir de ce moment, les hématologistes vont moins

étudier la morphologie du monocyte que le problème de sa génèse.

Nous n'énumérerons pas la liste très longue des auteurs qui s'occuperont de ce problème qui sort du cadre de notre étude.

Toutefois, un événement historique important est à rappeler : c'est la description du premier cas de *leucémie à monocytes*, en 1913, par Reschad et Schilling qui accorde définitivement au monocyte la valeur d'une cellule indépendante et particulière. En outre, à la même époque, Schilling rapporte ses observations de *monocytoses sanguines*.

En 1919, Kiyono et Nakanoin, partant de considérations embryologiques, veulent démembrer le cadre du monocyte et en décrivent trois types : les monocytes histioïdes, que caractérise leur capacité de fixer les colorants colloïdaux acides, les monocytes myéloïdes, qui constituent la majorité des monocytes du sang normal, qui ne fixent pas les colorants colloïdaux et qui donnent une réaction des oxydases positives, les monocytes lymphatiques enfin, qui ne fixent pas les colorants acides et ont une réaction des oxydases négative.

Ferrata, la même année, admet cette classification dans son traité ; Mas y Magro aussi (1921).

Mais en 1922, Naegeli, dans son traité, n'admet qu'une espèce de monocytes : il la décrit longuement lui réservant une place aussi importante qu'aux polynucléaires et aux lymphocytes.

Parmi les auteurs dont les travaux contribuèrent depuis à fixer l'individualité histologique du monocyte, nous citerons :

— Uyeyonahara qui, en 1925-1930, introduit en hématologie les colorations vitales *in vitro* ;

— Miss Sabin, en 1921, et la même en 1925, avec Doan et Cunningham, qui fixent la technique des colorations supra-vitales ;

— M.-E. Simpson (1921-1922), appliquant cette technique, différencie formellement les lymphocytes des monocytes qui « possèdent un nombre considérable de vacuoles colorables au rouge neutre ».

Sur l'étude de la fonction macrophagique des monocytes, il faut citer en particulier les travaux de Sabrazès (1921).

L'étude de la réaction des oxydases et des peroxydases devait enfin achever de caractériser histologiquement le monocyte. L'histoire de la réaction des oxydases leucocytaires est dominée par les noms de : Ewans (1916), Katsumara (1924), Schittenhelm et Erhardt (1925), Fiessinger (1926-1932), qui a consacré à cette question de nombreux travaux ; celle de la réaction des peroxydases, par les noms de Sabrazès (1922-1923), de Nolland (1924), de Mac Junkin (1925), de Sato et Sckiya (1926-1932), de Uyeyonahara (1930), de Mas y Magro (1936).

QUELQUES DÉFINITIONS DU MONOCYTE

Nous avons donné, dans notre introduction, les raisons pour lesquelles il nous a paru intéressant de faire précéder notre étude du texte des descriptions qu'ont faites, du monocyte, différents auteurs, parmi les plus éminents.

Cette énumération — où manquent malheureusement certains noms — fera ressortir la disproportion et les divergences des différents textes entre eux.

L'ordre que nous avons adopté est purement chronologique.

JOUSSET

*(Manuel des maladies de l'appareil circulatoire
et du sang. Debove et Achard, Paris, 1905.)*

GRANDS MONONUCLÉAIRES

Les grands mononucléaires ou macrophages sont de volumineuses cellules de toutes formes ayant un diamètre d'environ 12 μ ; ceci n'est toutefois qu'une mesure conventionnelle ou de définition, correspondant à la phase où le macrophage est absolument différencié, mais les dimensions peuvent être beaucoup plus considérables (gigantophages). Par contre, en dessous de cette taille, on ne peut absolument pas affirmer la nature macrophagienne de l'élément et il faut le ranger dans le groupe d'attente des moyens mononucléaires. Il possède un noyau volumineux, tantôt arrondi, tantôt ovulaire plus ou moins allongé, ou excavé ou lobé, mais jamais découpé qui se teinte en bleu pâle, d'autant plus pâle que le noyau est plus grand, et d'une manière diffuse. Comme pour les lymphocytes cette diffusion chromatique est due à la fixation. Le protoplasma ici est abondant, transparent et d'aspect homogène (grands lymphocytes hyalins des auteurs anglais) ou vacuolaire dans certains états voisins de la leucolyse (la vacuole est caractéristique de ce groupe). La disproportion entre le corps et le noyau cellulaire est d'autant plus grande que la cellule est plus volumineuse. L'origine conjonctive de ces cellules, leur inaptitude à se transformer en d'autres formes leucocytaires, leurs fonctions éminemment phagocytaires qui leur a valu le nom de macrophages en font une espèce bien tranchée dans la classification. Il importe d'autant plus de dire qu'on les a

souvent confondues avec d'autres leucocytes mononucléaires. Aussi bien l'extraordinaire variabilité de forme et de dimensions de ces cellules est-elle la principale origine de ces confusions.

PAPPENHEIM

(*Traité du sang de Gilbert et Weinberg. Paris 1913*)

LEUCOCYTES A L'ÉTAT NORMAL

Le premier type est représenté par de grandes cellules, possédant un volumineux noyau vésiculeux, rarement arrondi, généralement échancré ou à contours plus ou moins irréguliers. Ce noyau se colore faiblement et est plongé dans un cytoplasma généralement assez large. C'est ce que nous appellerons les « grands monocytes ». Ils représentent le stade ultime aux grands lymphocytes qu'on rencontre dans le sang à l'état normal, chez l'enfant, mais non chez l'adulte. Ce monocyte se rencontre dans la proportion de 2 à 6 %.

Ces éléments se rencontrent dans toutes les espèces animales avec une parfaite identité de détails morphologiques.

JOLLY

(1° *Traité technique d'hématologie. Paris, 1923*)

MONONUCLÉAIRES (ou grands mononucléaires ou monocytes)

Ce sont des cellules plus grandes, dont le noyau volumineux, rarement arrondi, plus souvent ovalaire ou réniforme, est pauvre en chromatine. Sur les prépara-

tions de sang desséché, le noyau se colore de façon homogène et pâle. Sur les préparations bien fixées sans dessiccation par les mélanges chromo-osmiques ou les vapeurs osmiques, on distingue nettement un réseau chromatique mais à travées minces, peu nombreuses à points nodaux petits et sans nucléole vrai. Certains ont un noyau en bissac profondément découpé : ce sont ceux qui ont été décrits sous le nom de forme intermédiaire. Le cytoplasma est clair, abondant, quelquefois d'aspect membraniforme sur les préparations étalées. Il est homogène et, avec les méthodes usuelles, en dehors des grains azurophiles, ne montre pas de granulations. (Les méthodes de coloration dans lesquelles intervient l'azur de méthylène colorent en rouge dans les mononucléaires quelques granulations azurophiles. Ces granulations par la teinte qu'elles prennent, par leur petit nombre, donnent à la cellule un aspect très différent de celui des myélocytes granuleux. Toutefois, pour éviter des confusions il faudra s'adresser à des méthodes de coloration différentes dont on comparera les résultats. La détermination des myélocytes granuleux dans le sang, dans les cas où ils sont en petit nombre, ne pourra être certaine que par l'emploi de méthodes de coloration où n'intervient pas l'azur. Dans ce cas on utilisera avec profit le triacide. Ces granulations azurophiles ne sont pas reconnaissables dans le sang frais et vivant ni par l'éclairage ordinaire ni à l'éclairage sur fond noir. Elles n'ont d'affinité pour les bleus de méthylène. L'azur de méthyle employé seul ne les colore pas non plus. Elles ne sont visibles que sur des préparations colorées par les colorants qui contiennent les éosinates d'azur de méthylène. Elles apparaissent de couleur pourpre, peu nombreuses, très irrégulièrement distribuées, souvent contenues dans

des vacuoles : elles existent aussi dans le protoplasme des mononucléaires. Elles ne semblent pas particulières à un type de leucocytes et ont même été vues dans d'autres cellules. Elles paraissent donc n'avoir aucun rapport avec les granulations protoplasmiques propres à certaines variétés de leucocytes. Elles se rapprochent par contre des grains de sécrétion qui ont été trouvés dans un grand nombre de cellules d'origine mésenchymateuse.

Le cytoplasma se colore très faiblement par les couleurs basiques.

(2° *Traité de physiologie*, Roger-Binet, 1934.)

Les mononucléaires ou monocytes sont des cellules plus grandes, dont le noyau volumineux ovalaire ou réniforme est pauvre en chromatine. Le cytoplasme qui, à l'état frais, paraît homogène ou sans granulations spéciales montre, avec les méthodes appropriées, des granulations azurophiles.

RIEUX (J.)

(*Hématologie clinique*, 1924.)

MONOCYTES

Les dimensions du monocyte sont les plus grandes du sang normal.

Leur diamètre habituel est de 20 à 25 μ . Les caractéristiques de ces éléments dans les préparations colorées par le Giemsa, sont les suivantes : noyau volumineux, peu coloré, violet pâle, fait d'un fin écheveau chromatinien, enroulé sur lui-même, sans nucléole, sans espace clair; cytoplasma plus ou moins abondant, faiblement

basophile, contenant en proportions variables, quelquefois considérables, des granulations azurophiles, extrêmement fines, paraissant des bâtonnets plutôt que des grains, souvent plus tassés en bordure de la cellule qu'autour du noyau.

Avec ces caractéristiques, le monocyte se présente sous trois aspects morphologiques : une cellule lymphocytaire de grande taille, à noyau rond et à cytoplasma relativement peu abondant, assez rare dans le sang normal ; une cellule plus développée répondant au « grand mononucléaire » d'Erhlich à noyau ovale ou réniforme et à cytoplasma large, étalé, plus ou moins riche de grains azurophiles ; enfin la même cellule mais à noyau ansiforme, en U, parfois plus polymorphe, répondant au « type de transition » d'Erhlich. Ces trois formes cellulaires, entre lesquelles existent tous les états intermédiaires, ne diffèrent que par l'âge et l'évolution ontogénique les uns des autres. Elles se rapportent toutes à la même espèce cellulaire : au monocyte.

CLERC

(*Nouveau Traité de Médecine. Roger-Widal-Tessier.*
Paris, 1927.)

GRANDS MONONUCLÉAIRES. (Monocytes, splénocytes)

Ils se présentent comme des cellules de grande taille (15 à 20 μ) à noyau clair, peu riche en chromatine, de forme ovale, mais bien plus souvent échancré en forme de rein ou même de fer à cheval. Le protoplasma est abondant et clair, lui aussi, ne contenant que quelques rares grains azurophiles.

Plus loin, décrivant les granulations leucocytaires, Clerc revient sur les granulations azurophiles dont il distingue deux variétés :

« Les unes sont entourées d'un halo clair, tranchant sur le fond bleu-clair du protoplasma : les autres, plus nombreuses, moins volumineuses, donnent l'impression de petites paillettes ; elles ne sont pas entourées par un halo et sont indifféremment réparties, avoisinant souvent le noyau. Le premier type s'observerait surtout dans les moyens mononucléaires, les autres particulièrement dans les grands mononucléaires (monocytes) plus rarement dans les lymphocytes, parfois dans les cellules de Rieder et les promyélocytes ; de 30 à 37 % environ des mononucléaires en contiennent. Elles font constamment défaut dans les polynucléaires, les myélocytes granuleux et les éléments hémoglobiniques.

Elles sont remarquables par leur abondance et leur volume dans le sang des malades atteints de leucémie myéloïde, au point que les mononucléaires, ainsi chargés, en imposent pour de véritables basophiles.

MERKLEN ET WOLF

Monocytes. Monocytoses. Leucémies à monocytes.

(*Presse Médicale*, 2 novembre 1927)

MORPHOLOGIE DES MONOCYTES

Pour étudier le monocyte nous nous sommes servis des techniques habituelles : Giemsa panchrome, Tribondeau. Plus rarement nous avons eu recours à des techniques spéciales : oxydases, coloration vitale.

Le monocyte constitue l'élément le plus grand du sang circulant, il atteint 12 à 20 μ (Naegeli). Il en existe 200

à 400 par mmc. de sang normal, ce qui donne un pourcentage de 4 à 8 %.

Son noyau est volumineux, peu coloré en comparaison de celui des lymphocytes, dépourvu de nucléole distinct par opposition aux mêmes lymphocytes dont les nucléoles sont toujours très nets. Il est composé d'un réseau chromatinien très fin, disposé en poussière, en grumeaux ou en délicates striations. Sa forme varie avec l'âge, ce que Naegeli considère comme pathognomonique. D'abord rond ou ovalaire il tend progressivement à l'incurvation réniforme et à la lobulation; il prend parfois l'aspect en fer à cheval. En même temps la basichromatine se condense et s'épaissit en blocs inégaux. C'est à ces formes de maturation et de sénescence que correspondent les « formes de transition » d'Erhlich. En réalité, il ne s'agit que de variétés d'après l'âge d'une même espèce strictement autonome, *le monocyte*. Les formes jeunes se rapprochent beaucoup comme aspect du myéloblaste et du lymphoblaste : on les nomme monoblastes. Leur diagnostic avec les éléments précédents n'est en général possible que par la présence concomitante des monocytes. Dans certains cas pathologiques surtout dans des cas de dégénérescence ou d'évolution précipitée le noyau prend un aspect spongieux. Pour Ferrata, ce sont là les formes monocytaires les plus ancestrales, représentant un type cellulaire spécial; mais cette question prête encore à de nombreuses discussions que nous aurons à envisager plus loin.

En résumé, le noyau monocytaire se différencie par l'absence ou la rareté de nucléoles, par la finesse du réseau chromatinien, par ses modifications morphologiques avec l'âge de la cellule; ces attributs le distinguent notamment du noyau myéloblastique avec lequel

il a été longtemps confondu, qui offre un réseau chromatinien plus dense et contient de nombreux nucléoles.

Son protoplasme caractérise le monocyte autant que son noyau. Il se teinte au Giemsa en gris cendré, « düstergrau » ou gris de ciel d'orage (Naegeli) contrastant avec le cytoplasme du lymphocyte qui apparaît en bleu ciel; il donne un ton mélangé de gris et de bleu à la coloration panoptique, se montrant donc moins basophile que le cytoplasme franchement bleuâtre du lymphocyte. On y trouve presque toujours des granulations menues mais parfois denses et volumineuses, régulières dans les formes normales, irrégulières dans les formes pathologiques. C'est un des mérites de Naegeli d'avoir bien précisé cette granulation de la cellule monocyttaire et de l'avoir noté à l'ultra-microscope dans les cellules incolores; il l'a vue, il est vrai, aussi dans de très rares lymphocytes. M^{lle} Sabin, de son côté, a insisté sur l'intensité de la colorabilité de ces éléments du monocyte par les colorants vitaux. Il ne faut donc plus considérer que tous les mononucléaires possèdent un corps protoplasmique homogène; on voit au contraire dans plusieurs d'entre eux une poussière de granulations qui les farcissent en totalité et dont, par le Giemsa poussé à fond, la coloration devient des plus nettes. Il est démontré aujourd'hui que les granulations des monocytes sont amphophiles, avec affinité azurophile plus ou moins forte et comparable comme constance et intensité à l'affinité neutrophile des granulations de la majorité des polynucléaires.

Le protoplasme, surtout dans les formes jeunes et peu évoluées, garde encore un état semi-liquide et visqueux. Il en résulte une grande variabilité de forme. La cellule pousse des prolongements pseudopodiques effilés et éta-

lés, qui lui confèrent parfois une apparence allongée, représentant l'allure endothélioïde, vue par Ferrata, ou même une apparence étoilée. Certains auteurs l'ont qualifiée d'amiboïde, expression exacte employée notamment par Chauffard et M^{lle} Bernard qui n'ont pas manqué de mettre en relief cet aspect objectif à une époque où la notion de monocyte n'était guère répandue. Pareil aspect s'observe surtout dans les leucémies à monocytes; l'état de diffluence du protoplasma en arrive dans certaines images à la destruction des formes cellulaires habituelles et à une histiolyse plus ou moins complète. Si cependant la motilité sur place des monocytes peut devenir très marquée, leur mobilité de déplacement n'est jamais très accusée.

Les monocytes donnent de façon inconstante et atténuée, la réaction des oxydases directe ou indirecte.

Ils représentent donc, on le voit, un groupe de mononucléaires granuleux absolument autonome bien caractérisés par de nombreuses particularités nucléaires et cytoplasmiques qui rendent leur différenciation relativement facile. Elles permettent notamment de distinguer comme mononucléaires à granulations de l'autre groupe de mononucléaires qui comprend les petits lymphocytes et les moyens ainsi que les mononucléaires non granuleux mieux appelés grands lymphocytes; on peut garder aux éléments de ce groupe le terme générique d'agranulocytes.

G. PIERAERTS

(Recherches expérimentales et cliniques sur le problème des monocytes. (*Ann. Soc. Scient. de Bruxelles*, 1928.)

LES MONOCYTES A L'ÉTAT NORMAL

Dans les frottis traités par la méthode panoptique de Pappenheim, les monocytes se caractérisent par une structure nucléaire bien distincte de celle des lymphocytes. Alors que le noyau de ces derniers est fortement colorable et présente de larges empâtements chromatiques, le noyau des monocytes nous montre un aspect clair et une structure finement filamenteuse. Le noyau des monocytes normaux ne montre pas de nucléole. Cette structure nucléaire des monocytes est remarquablement semblable chez l'homme, le cobaye et le lapin.

En ce qui concerne les contours du noyau, seule une minorité des monocytes possède un noyau ovalaire. Dans les trois espèces étudiées le noyau manifeste une tendance remarquable à la lobulation. Il est fréquent de trouver dans les monocytes, ainsi que Lambin l'a fait encore récemment remarquer, les contours nucléaires bizarres caractéristiques des cellules de Rieder.

Le protoplasme des monocytes est assez abondant; mais on sait que les lymphocytes du type « leucocytoïde » de Pappenheim peuvent en avoir beaucoup. Ce qui caractérise le protoplasme monocyttaire, c'est sa coloration grisâtre qui contraste avec la basophilie pure des lymphocytes, dont le protoplasme apparaît coloré en bleu ciel. Il va de soi que l'appréciation exacte des nuances de chromophilie suppose des préparations colorées au May-Giemsa suivant une technique impeccable.

Ce protoplasme ne contient à l'état normal aucune vacuole décelable sur les frottis desséchés. Par contre, il présente dans la plupart des cellules chez l'homme, mais dans une minorité seulement chez l'animal, de fines granulations azurophiles à la limite de visibilité. Ces granulations ne sont pas du même type que les granulations azurophiles des lymphocytes : celles-ci sont plus volumineuses, surtout chez le cobaye et sont fréquemment incluses dans une vacuole.

Si l'on utilise la coloration vitale au rouge neutre, on constate que les monocytes présentent un amas de fines sphérules colorées dans la portion la plus large de leur protoplasme. Ces sphérules sont étroitement tassées les unes contre les autres.

Quant à la présence de ferments oxydants dans les monocytes, nous sommes d'accord avec Fiessinger (1923) et Büngeler (1927) pour constater que cette présence y est inconstante et que, lorsqu'on parvient à mettre les grains de ferment en évidence, ces grains sont petits et peu nombreux, alors que les cellules myéloïdes (neutro et éosino) en apparaissent régulièrement bourrées.

A.-H. DU BOIS

De la pathogénie de l'angine à monocytes.

(Thèse Genève 1929)

Grosses cellules : 10 à 12 μ .

Protoplasme : faiblement basophile, angulaire, volumineux, parfois replié sur ses bords. *Granulations* type azurophiles en général massées à l'un des pôles du noyau. Parfois 2 ou 3 extrêmement fines et difficilement visi-

bles. D'autres à structure grossière, en forme de bâtonnets.

Noyau : rond, elliptique ou incisé, toujours excentrique. Le réseau chromatinien prend vivement la coloration. Répartition irrégulière, par bandes plus ou moins foncées... La périphérie est nettement colorée, bien délimitée. Rarement segmenté en deux segments.

GLANZMANN

(Das lymphoemoïde Drusenfieher. Berlin, 1930.)

La différenciation des lymphocytes pathologiques et des monocytes ne m'a, d'accord avec Lenhartz, donné à peu près aucune difficulté. Les grands monocytes possèdent, contrairement aux lymphocytes, un noyau plus pauvre en chromatine. Il présente, dans l'ensemble, une coloration homogène et pâle. La charpente chromatinienne montre de rares et fines stries avec des points nodaux fins, à l'opposé des flaques étoilées des grands lymphocytes. Le noyau est rarement rond, plus fréquemment ovale, réniforme ou en fer à cheval ou encore lobé : ce sont les formes de transition.

Le cytoplasme est clair, abondant, faiblement basophile, se colorant en gris sale, sans aréole périnucléaire, contrairement aux lymphocytes : il rejoint partout le noyau, sans éclaircissement. Dans le cytoplasme, on trouve des granulations azurophiles très fines, poussiéreuses, qui remplissent complètement le corps cellulaire, couvrant presque totalement la basophilie du protoplasma par leur couleur délicate rouge lumineux.

H. BENARD et M. TISSIER

(*Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique
de Carnot et Lereboullet*, Paris, 1931)

GRANDS MONONUCLÉAIRES OU MONOCYTES

Il s'agit là, en dépit de la terminologie, d'un élément essentiellement différent du lymphocyte et du moyen mononucléaire. Ses dimensions atteignent 20 à 25 μ . Le noyau, volumineux est arrondi, ovale ou réniforme. Après coloration par le Giemsa, il apparaît violet-pâle, à peu près homogène sans bloc chromatinien ni nucléoles. Le protoplasma très abondant est très faiblement basophile et présente, surtout à la périphérie, quelques granulations azurophiles en forme de bâtonnets. Le grand monocyte comprend lui-même plusieurs variétés, ou plus exactement plusieurs aspects, suivant les dimensions du protoplasma et la forme plus ou moins échan-crée du noyau. Dans quelques cas, le noyau apparaît contourné en forme d'U. Ce type, décrit par Ehrlich sous le nom de « type de transition » ne saurait être considéré comme une forme de passage entre le mononucléaire et le polynucléaire.

HITTMAIR

(*Handbuch des allgemeinen hämatologie* (Hirschfeld et Hittmair) Berlin et Vienne, 1932, T. I.)

LES MONOCYTES

Cette variété cellulaire se trouve dans la proportion de 4 à 8 % dans le sang normal dont elle représente les éléments les plus grands (10 à 15 μ). Comme toutes les

cellules du sang normal, les monocytes sont ronds. Noyaux et protoplasma grands. Rapport de 1 ou un peu au-dessous. Dans le sang frais, sur fond noir, on voit nettement le noyau gros, dense et dans le corps plasmatique une granulation très fine. Les monocytes montrent, de même que les lymphocytes, une mobilité amiboïde en général assez restreinte. Dans les conditions pathologiques, leur forme, leur grandeur, leur colorabilité, et leur structure nucléaire se modifient considérablement, ce qui peut donner de grosses difficultés quant à leur reconnaissance. Il s'y ajoute encore le fait que les monocytes sont différemment décrits ou délimités selon la lignée généalogique que leur attribue chaque auteur.

On doit se demander s'il ne faut pas compter des formes plus petites qui apparaissent parfois dans des conditions pathologiques.

On trouve de temps en temps des monocytes anormalement grands qui appartiennent à une macrogénération. La forme cellulaire est toujours ronde ou ovale; on trouve rarement comme chez les lymphocytes des petites protubérances rondes en calotte qui semblent être des artefacts du frottis, mais qui indiquent toujours une modification du protoplasma ou de la consistance des parois cellulaires.

Le corps cellulaire est toujours large, plus ou moins basique comme chez le myéloblaste, légèrement basophile par la coloration de May-Grunwald-Giemsa, d'un bleu sale jusqu'au gris plus ou moins sombre. Le fin réseau basique qui s'étend jusqu'au noyau sans aréole périnucléaire (à l'opposé du lymphocyte) se révèle seulement par 4 colorations spéciales (bleu de méthylène, hématoxyline). Parfois, les monocytes semblent être non granuleux, mais non pas homogènes; cependant, par

de bonnes colorations de Giemsa apparaissent de fines granulations azurophiles (roses) disséminées dans toute la cellule qui apparaissent d'autant plus richement et intensément rouge violet (mais jamais d'un rouge clair lumineux comme chez les lymphocytes) que la coloration est plus poussée.

Par les colorations normales, les cellules apparaissent comme parsemées de poussière azurophile. L'avis initial suivant lequel il pourrait s'agir d'une granulation neutrophile est aujourd'hui abandonné. Naegeli considère la granulation du monocyte comme étant spécifique. Toujours est-il qu'elle est morphologiquement fondamentalement différente de la granulation azurophile d'autres formes cellulaires à l'exception peut-être des éléments réticulo-endothéliaux. Il n'y a que dans les monocytes pathologiques que les granulations azurophiles peuvent être plus grossières si, toutefois, elles ne manquent pas complètement. Malgré cela Arneth-Ostendorf pensent pouvoir prouver qu'il existe des transitions entre la granulation azurophile du lymphocyte et celle du monocyte. Hynek a trouvé dans le monocyte à côté de la granulation azurophile, un réseau azurophile qui, probablement, est aussi d'origine chromidiale mais qui n'a pas de rapport direct avec la granulation.

Les contours cellulaires sont nets ; il n'est pas rare de trouver de petites vacuoles au niveau de l'encoche nucléaire ; on peut retrouver, avec des colorations appropriées, un centrosome.

Le noyau est grand, ou relativement grand, souvent excentrique, assez rarement rond mais plutôt de contours irréguliers, en forme de haricot, grossièrement encoché ou lobé, la plupart avec 2 ou 3 lobes grossiers. Dans des conditions morbides, on voit une lobulation

plus importante, polymorphe et plus fine. Parfois même des divisions en deux, ou des éclats nucléaires. Les noyaux ronds même dans les formes jeunes, ne donnent pas l'impression de tendu et tonique, mais apparaissent plutôt comme des vésicules vides, à parois vides et affaissées.

Une distinction entre le monocyte à noyau rond ou à peu près rond et la « forme de transition » à noyau lobé n'est plus acceptée aujourd'hui étant donné que cette différence morphologique est aussi peu essentielle (il en est de même de la jeunesse ou vieillesse de la cellule) que celle entre le grand et le petit lymphocyte.

Les nucléoles n'apparaissent pas par le Giemsa. Toutefois, dans les cellules très jeunes on trouve 2 à 4 corpuscules nucléaires bleu clair. Par contre, par la coloration supravitale apparaissent 3 ou 4 petits nucléoles. Le noyau du monocyte est loin d'être aussi bien colorable par les mélanges de colorants panchromes que celui des lymphocytes ou des polynucléaires. Il doit être considéré comme pauvre en chromatine.

Sa structure est décrite différemment. Il est certain que les cellules jeunes montrent une charpente chromatinienne plus fine et plus délicate, les cellules plus âgées une charpente plus grossière.

Quant à moi, j'ai indiqué que la disposition de la chromatine du monocyte est effilochée. On peut comparer le noyau fin et transparent à de la soie effilochée, avec sa structure en fils fins, interrompue par des interstices plus ou moins larges et parallèles.

Il faut encore mentionner que dans le sang normal peuvent apparaître aussi des cellules monocytaires chez lesquelles on ne trouve pas sans difficulté les traits caractéristiques du monocyte normal; c'est-à-dire le

noyau effiloché, la fine poussière azurophile, le protoplasma gris fumé, la forme cellulaire ronde. Ces cellules réticulo-endothéliales, déjà une fois mentionnées, sont oxydo-négatives.

Nous ne possédons pas encore de réaction qui, d'une façon pratique pourrait permettre aux cliniciens de distinguer les différentes variétés de monocytes qui existent ou doivent exister.

NAEGELI

(Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1932)

Les monocytes constituent une espèce cellulaire adulte complètement indépendante, sans formes intermédiaires avec le lymphocyte et le neutrophile. Ils possèdent un noyau essentiellement différent des autres noyaux leucocytaires, une granulation spécifique qui lui est propre (Granulations monocytaires de Naegeli) et un protoplasma de structure spécifique.

Les monocytes sont de grands éléments — 12 à 20 μ — donc les plus grandes cellules du sang normal et possèdent toujours un protoplasma large;; le noyau est toujours grand par rapport au protoplasma. Cette forme cellulaire présentait auparavant de plus grandes difficultés quant à sa différenciation des autres leucocytes. Ses granulations sont restées longtemps dans l'ombre; grâce à la finesse extraordinaire de la coloration au Giemsa, il est facile aujourd'hui de procéder à une détermination tout à fait sûre.

Le noyau du monocyte présente un réseau chromatinien particulier, avec de légers épaissements nodaux et des épaissements de l'enveloppe nucléaire; le réseau de basi-chromatine est beaucoup plus fin, délicat et ténu

dans les éléments jeunes, plus épais et plus grossiers dans les éléments plus âgés. En général, ces derniers ont un noyau plus polymorphe, différemment lobé (formes de transition d'Erhlich) mais on trouve aussi de vieilles cellules peu lobées qui présentent un réseau de chromatine épais et, dans certaines conditions pathologiques (particulièrement dans le Biermer), il y a des cellules curieusement lobées **mais** qui, au point de vue nucléaire présentent tous les caractères des formes jeunes.

La forme du noyau est très variable : tantôt rond ou ovale avec de rares **dépressions planes** (grands mononucléaires d'Erhlich), tantôt profondément encoché, en fer à cheval, ou encore fortement et irrégulièrement lobé (formes de transition d'Erhlich); on trouve constamment toutes les formes intermédiaires. D'après le seul critérium valable qui est la structure chromatienne, ces deux formes n'en font qu'une. Enfin, il existe des noyaux qui sont complètement segmentés et dont les segments se relient par des fils nucléaires extrêmement fins. Il s'agit toujours de 2 segments nucléaires et ceci seulement dans les formes adultes vieilles.

La tendance à l'encochement, à la segmentation, à la division du noyau avec de fins ponts intermédiaires correspond à un processus de maturation propre uniquement aux cellules myéloïdes : c'est pourquoi cette maturation nucléaire est tout à fait différente chez le lymphocyte. Dans les conditions pathologiques le comportement du monocyte varie quant à la jeunesse et à la vieillesse du noyau, quant à la polymorphie plus ou moins grande du noyau, quant à l'abondance et à la finesse de la granulation et même quant à la nuance de la couleur du protoplasma. Dans ces conditions, la formation des

granulations peut être troublée et ces dernières peuvent manquer complètement ou presque complètement.

Dans le classement des leucocytes, je divise les monocytes en :

		— polymorphie nucléaire minime ou abs.
1	} noyau jeune réseau chromatinien fin	— encoches et lobulation normales.
2		
3		— encoches et lobulation anormalement marquées.
4	} noyau vieux réseau chromatinien grossier.	
5		id.
6		

En outre, il faut noter avec soin si la granulation est d'abondance normale ou diminuée, d'aspect fin ou grossier, si elle manque tout à fait et si le protoplasma est plus bleu que d'habitude. Ces constatations ne sont possibles que sur de bonnes préparations, faites sur des frot-tis réguliers et fins.

Dans toutes les colorations, le noyau est plus clair et plus lumineux que le noyau des lymphocytes ou des neutrophiles, car chez ces deux derniers les bâtonnets de basi-chromatine nucléaire sont plus épais et plus grossiers. On peut déjà observer cela sur des préparations fraîches par la coloration vitale et même cette dernière constitue la meilleure méthode pour juger de ces différences chromatinienne. Les noyaux des monocytes jeunes, à réseau fin, se rapprochent en cela beaucoup des noyaux des myélocytes et des myéloblastes.

Les nucléoles ne se voient jamais ou très difficilement par la coloration de Giemsa, par contre la coloration

vitale montre plusieurs (en général 3 ou 4) petits nucléoles, sans enveloppe nucléaire. Par le Giemsa toutefois, dans les cellules du groupe I on peut reconnaître plusieurs nucléoles.

Le protoplasma offre par la coloration au bleu de méthylène et à l'hématoxyline un fin réseau basophile qui s'étend directement jusqu'au noyau, sans qu'il y ait d'éclaircissement péri-nucléaire... Par la coloration au Giemsa, le protoplasma acquiert une nuance gris-foncé contrairement au protoplasma bleu-clair des lymphocytes. Au Jenner, le protoplasma devient bleu, au triacide : rose. Au Giemsa plus poussé ou plus prolongé, le gris foncé bleuâtre devient de moins en moins prononcé et on arrive à mettre de plus en plus en relief les granulations, surtout à la périphérie : ainsi, finalement, on ne voit presque plus de protoplasma, tout en ayant une forte coloration des granulations, ce qui arrive surtout sur des frottis en couche mince, bien étalés. Les granulations monocytaires sont déjà visibles sur les préparations non colorées et sur fond noir. Elles sont très fines et très riches ; elles sont encore plus fines que celles des neutrophiles et bien plus abondantes. Elles se colorent en rouge-azur, sont donc azurophiles comme beaucoup d'autres éléments tout à fait différents ; mais de ces dernières elles diffèrent essentiellement par la grandeur et la forme constantes et par le nombre infini dont elles remplissent le corps cellulaire, jusqu'au noyau.

Par d'autres méthodes de coloration on obtient des résultats inconstants ou partiels : c'est ainsi qu'avec un bon triacide on ne voit que quelques corpuscules et au Jenner des corpuscules très isolés. Contrairement aux opinions américaines (qui étaient aussi les miennes) la granulation n'est pas neutrophile, car alors tous

les corpuscules devraient se colorer; pourtant il n'en est pas toujours ainsi et parfois on n'obtient aucune coloration. Il n'existe aucune concordance avec les granulations azurophiles des lymphocytes (contrairement à l'opinion initiale de Wolff et Michaelis) car au point de vue morphologique les granulations des monocytes sont beaucoup plus fines, jamais d'un rouge aussi éclatant et à l'opposé des granulations lymphocytaires toujours présentes dans chaque cellule et en quantité énorme, si toutefois la coloration est suffisante. Elles diffèrent aussi par les réactions d'oxydases et de peroxydases, négatives chez les lymphocytes, positives chez le monocyte et aussi par la mise en évidence des lipoides. C'est en me basant sur les données morphologiques et tinctoriale que j'ai défini des granulations monocytaires. Par contre j'ai mis en évidence, au premier plan, le comportement *physique* de la granulation monocyttaire, la finesse, poussiéreuse, la quantité massive, la visibilité dans la cellule non colorée et l'existence massive dans *chaque* monocyte et, pour le prouver, il ne faut que l'intensité de la coloration au Giemsa pur.

On peut très souvent observer dans le protoplasma du monocyte, des vacuoles plus ou moins grosses, souvent multiples; ce qui nous frappe particulièrement c'est leur disposition presque constante au pourtour du noyau. Je n'ai jamais rien vu de tel dans aucun type cellulaire. Il n'est pas rare de trouver dans le corps cellulaire des corps phagocytés, surtout des pigments (malaria), mais presque jamais de bactéries.

On a même constaté l'érythrophagie dans le sang circulant.

Le nombre des monocytes dans le sang est de 6 à 8 %.

J. SABRAZES

(Données nouvelles sur le sang. Paris, 1932.)

FORMES ANORMALES DES GLOBULES ROUGES ET BLANCS
DU SANG

Rappelons la texture du noyau du monocyte adulte et de leurs formes âgées. La chromatine au réseau irrégulier a des stries et des mailles assez peu distinctes, sans dessin apparent de membrane nucléaire. On ne distingue pas de nucléoles, sauf dans les monoblastes. Le cytoplasma des monocytes est moins basophile que celui des monoblastes. On trouve dans un bon nombre de ces monocytes des granulations azurophiles roses non envacuolées, plus nombreuses, plus petites que dans les lymphocytes. Le chondriome rappelle celui des lymphocytes.

DI GUGLIELMO

ENDOTELIOSI, MONOCITOSI E LEUCEMIE MONOCITICHE. 1933

Les critères différentiels des monocytes ne sont plus ceux de la taille, mais ceux de la structure protoplasmique et nucléaire qui peuvent être ainsi brièvement résumés : protoplasma abondant basophile, avec fréquemment une zone oxyphile circonscrite ou diffuse à la presque totalité de la masse, avec des vacuoles assez nombreuses, variables en nombre et en taille; les unes vides, les autres contenant des éléments phagocytés; un noyau unique, arrondi ou allongé; central ou excentrique, avec un reticulum typique très fin et régulier, avec ou sans nucléoles. La taille maxima atteinte par les monocytes est de 20 μ (pour certains auteurs de 25 μ).

LAUBRY ET MARCHAL

(*Nouveau Traité de Pathologie Interne*, Paris, 1933.)

LES MONOCYTES

Sont normalement dans une proportion de 4 à 8 %, soit 400 par mmc. et de 8 à 20 % si on leur annexe les moyens mononucléaires. Ce sont les plus volumineux des globules blancs (12 à 25 μ). Leur noyau est polymorphe : contours circulaires ou ovales à bords ondulés ou déchiquetés, offrant des découpures ou des segmentations ébauchées, parfois une forme en fer à cheval; ce dernier aspect ne justifie qu'imparfaitement l'hypothèse de forme de transition qui lui a été appliquée par Ehrlich.

La position du noyau est souvent excentrique. Assez rarement le noyau apparaît dédoublé, comme s'il venait de subir une division directe. La chromatine du noyau est peu serrée : elle lui donne un aspect volumineux, étalé, relâché. Les colorants l'imprègnent de violet clair tirant sur le pourpre et dessinent un réseau chromatinien disposé à la fois en « fin chevelu » en poussière ou en grumeaux. L'ensemble est spongieux. Il faut une coloration vitale pour déceler les nucléoles : 3 à 4 par noyau. Mais l'absence de ces nucléoles sur les frottis secs est un signe distinctif important.

Le protoplasma clair (aux examens de sang frais) n'est qu'assez faiblement basophile. Naegeli insiste sur sa nuance cendrée, grisâtre après coloration par le Giemsa. En réalité les teintes assez faiblement basophiles varient sensiblement suivant l'âge des cellules. Et même le protoplasma étalé comme une plaque hyaline, à peine coloré d'une teinte bleutée, peut échapper à un

rapide examen et semble inexistant (grands mononucléaires clairs de Hayem et Lion). De bonnes colorations au bleu de méthylène décèlent un réseau basophile très ténu, dont les mailles convergent vers le noyau.

Dans la plupart des cas le cytoplasma renferme des granulations azurophiles. Tantôt elles sont fines, nombreuses, nuancant le monocyte d'une teinte rougeâtre uniforme, tantôt elles sont rares, groupées dans un segment protoplasmique et parfois entourées de halo clair, tantôt elles sont absentes mais ce caractère ne suffit pas à nier la nature de certains monocytes; tantôt enfin il existe de grosses vacuoles, témoin des fonctions phagocytaires.

Les monocytes sont fragiles et cette fragilité fondamentale, exagérée dans les affections des organes hématopoïétiques amplifie leur caractère morphologique et les déformations imprimées par l'étalement : ou bien leur protoplasma apparaît, aminci et aplati avec un angle ou un bord rabattu, ou bien il s'étale à l'extrême, devient irrégulier, amiboïde, et se moule sur les éléments voisins. Le noyau participe à cet aplatissement et sa structure en semble vacuolaire, spongieuse. Peut-être certains de ces éléments correspondent-ils aux formes individualisées par Ferrata sous le nom d' « hémohistioblastes » ou bien enfin le cytoplasma fait complètement défaut et le noyau apparaît étiré en tout sens, devient un réseau à larges mailles. Ces éléments entrent pour une part importante dans la catégorie des leucocytes dégénérés ou plaques réticulées.

En définitive, les monocytes sont des cellules sanguines très polymorphes dont l'étude doit être poursuivie.

Nous insistons sur leur fluidité particulière tant pour le protoplasma que pour le noyau : ce sont en quelque sorte des « flaques cellulaires ».

SCHILLING

(*Das Blutbild und seine klinische Verwertung.*

Jena, 1933)

MONOCYTES

Environ 6 % (4 à 8 %), en chiffre absolu 200 à 600 par mmc. Taille : environ le double des érythroblastes, bien plus gros que les granulocytes.

Protoplasma : relativement large, d'une teinte allant du bleu-fumé au violet-pâle par une bonne coloration; abondamment parsemé d'une granulation rose, très fine; de fréquentes petites vacuoles, « inclusions » ou plasmosomes. La confusion entre cette fine granulation azurophile et celle des neutrophiles est impossible quand la coloration est intense, mais la granulation azurophile est toujours moins distincte que l'autre et ne se colore pas par le triacide d'Erhlich. Il n'y a pas de zone claire périnucléaire. Chez de vieux cobayes, on trouve constamment des « inclusions » particulières, vacuolées, grandes avec « Kernerdröngung »; des corps de Kurloff dans quelques-unes de ces cellules. Structure particulière. Signification inconnue.

Noyau : grand, bien que de grandeur moyenne par rapport à celle de la cellule, ovale, parfois en forme de haricot, un peu excentrique, ses contours ne sont jamais tout à fait réguliers, parfois segmentation grossière, parfois formes de transition. Il se distingue du noyau du lymphocyte par ses grandes dimensions, sa coloration transparente, sa fine structure en damier à contours brouillés, parfois nucléolé et par sa tendance au polymorphisme, allant jusqu'à la lobulation. La segmentation et la forme en saucisse se voient surtout

dans les conditions pathologiques (cette dernière forme ressemble beaucoup à celle des neutrophiles « jeunes »).

Les formes grandes avec des noyaux lobés s'appellent aussi « formes de transition », car elles ont été considérées comme formant transition entre neutrophiles et lymphocytes. On y trouve aussi des « inclusions » de parasites, de pigments ou de cellules phagocytées. Quelques cellules souches ont un aspect « monocytoïde » : leucoblastes, promyélocytes, lymphoblastes quand elles apparaissent à la faveur de conditions pathologiques dans le sang; on peut alors éprouver de grosses difficultés à les différencier (« monocytes atypiques ») mais pratiquement ces cas ne se produisent qu'au cours des leucémies.

On ne compte parmi les monocytes que les cellules présentant le type normal et tous les éléments douteux doivent être comptés parmi les lymphocytes et, dans les leucémies parmi les cellules souches. Dans quelques formules pathologiques, en particulier chez les enfants, on ajoute volontiers une rubrique : cellules atypiques, monocytoïdes, lymphoïdes.

Dans la pulpe splénique on trouve constamment des monocytes vrais (splénocytes de Turk).

HANS SCHULTEN

(Lehrbuch der klinischen Hämatologie, 1933.)

Dans les préparations bien colorées du sang normal on trouve 6 à 8 % de cellules qui ne peuvent être confondues avec aucune espèce de cellules et que tout le monde décrit aujourd'hui sous le nom de monocytes.

Auparavant, on essayait de classer ces éléments dans les grands mononucléaires qui sont proches des lymphocytes — et les formes de transition, que l'on considérait comme des formes intermédiaires, dans les granulocytes. L'existence de cette forme intermédiaire est aujourd'hui absolument repoussée et ces deux expressions devraient disparaître complètement de la littérature médicale.

Le monocyte est la plus grande cellule du sang normal; il atteint des dimensions allant jusqu'à 20 μ . Son protoplasma est relativement important, teinté en gris-bleuté caractéristique. Dans les bonnes préparations, on observe une fine granulation azurophile; la cellule a souvent un aspect poussiéreux. Dans les cas pathologiques ces granulations peuvent être difficiles à voir mais dans d'autres frottis les granulations sont plus rares et plus distinctes; de sorte que dans les cas normaux, la différenciation avec les granulations des lymphocytes est plus difficile. Le monocyte est la seule cellule du sang qui parfois, même dans les cas normaux ou dans les états pathologiques montre des vacuoles alors que dans toutes les autres cellules la vacuolisation est la traduction d'une altération plus profonde.

Le noyau n'est presque jamais rond; il peut avoir toutes les formes, depuis l'encoche légère jusqu'à la véritable segmentation.

Dans les cas les plus nets, on trouve une profonde encoche ou lobulation du noyau. Celui-ci est occupé par un réseau chromatinien lâche, qui montre parfois aux points d'intersection des épaissements. En vieillissant la structure chromatinienne devient plus grossière mais jamais autant que chez les polynucléaires et les lymphocytes. Une partie des monocytes donne à un faible degré une réaction des oxydases positive.

F. MAS Y MAGRÓ

(Etude sur le Monocyte. *Le Sang*, 1936, n° 9.)

Chez l'homme et les mammifères le monocyte du sang normal est une cellule dont le diamètre atteint 16 à 24 μ environ. Le cytoplasma relativement abondant et faiblement basophile montre des structures, soit réticulaires lâches, soit granuleuses, quelquefois sous l'aspect de granulations discrètes en bleu pâle et pas très nombreuses.

Les granulations azurophiles s'offrent sous l'aspect de grains ou de poussières, quelquefois d'îlots oxyphiles. Chez l'homme normal la plupart des monocytes sont azurophiles, 92 % environ. Il s'agit souvent de granulations fines, parsemées çà et là sur la surface du cytoplasma, quelquefois tassées en bordure de la cellule ou, c'est plus rare, autour du noyau. A l'état pathologique, le monocyte du type humain peut montrer de nombreuses granulations azurophiles et quelquefois elles deviennent grosses ou hypertrophiques, fortement colorées en rouge pourpre foncé comme la granulation azurophile de Pappenheim ou, par contre, elles peuvent manquer.

Le noyau est rond ou ovale, souvent polymorphe (ansiforme, en U, etc...). Il montre une structure filamenteuse caractéristique que l'on peut comparer à une toile d'araignée parsemée çà et là de petits blocs de chromatine, présentant des formes irrégulières, rondes ou triangulaires, qui offrent des dispositions intéressantes en ce qui concerne leur distribution sur la surface du noyau : en effet ceux qui se placent dans le contour nucléaire sont souvent triangulaires et laissent entre eux des espaces pâles ou presque achromatiques, alors que

les blocs intérieurs souvent irréguliers et peu nombreux ne montrent aucune disposition spéciale. En outre, il y a de nombreux filaments que l'on aperçoit plus ou moins, s'insérant sur ces blocs : c'est ce qui donne au noyau du monocyte l'aspect caractéristique en toile d'araignée. La structure filamenteuse nucléaire peut devenir presque inapparente et alors les blocs chromatinien apparaissent sur un fond nucléaire à structure alvéolaire irrégulière. A l'état pathologique, et même dans les monocytoses expérimentales, les blocs de chromatine peuvent devenir plus nombreux et denses, prenant des formes rondes, alors que la structure filamenteuse du noyau a une tendance à s'effacer et même à disparaître et alors on aperçoit entre eux une structure alvéolaire.

En ce qui concerne la réaction des peroxydases des monocytes, et même des granulocytes, nos expériences nous autorisent à établir deux aspects : granuleux et diffus.

A. TZANCK ET A. DREYFUSS

(*Hématologie du praticien*, Paris 1938.)

MONOCYTES ADULTES

Le cytoplasma est franchement gris, couleur de poussière. On y distingue d'innombrables et fines granulations azurophiles à la limite de la visibilité et qui, fait important, sont d'autant plus nombreuses qu'on prolonge plus longtemps la coloration à l'azur de méthylène. Le noyau est maintenant un peu différent (de celui des monoblastes décrit plus haut). Il a toujours cet aspect de praline que nous lui avons décrit, mais la structure en est plus grossière, les mottes chromatinien plus denses. Surtout il perd cette forme arrondie que nous

lui avons reconnue, il tend à s'incurver il devient réniforme, parfois plus irrégulièrement polylobé et dans certains cas, à vrai dire à la limite de la pathologie, il se divise en 2 ou 3 segments reliés par de minces tractus, tout comme le noyau d'un polynucléaire. On ne voit plus de nucléoles avec les colorations habituelles. Mais en utilisant les colorants vitaux on en distinguerait encore dans la majorité des cas. Un point intéressant est le fait que le cytoplasma du monocyte renferme presque constamment des granulations donnant la réaction des oxydases, même quand on ne peut mettre en évidence de granulations azurophiles. La réaction des peroxydases est habituellement positive aussi. Très souvent on note des vacuoles dans le cytoplasma monocyttaire. Ces vacuoles contiennent assez fréquemment des substances grasses mises en évidence par le Soudan III. Dans quelques cas, on voit des inclusions soit formées de débris de globules rouges soit de pigments, comme dans l'anémie palustre, mais ce caractère n'est pas absolument spécial au monocyte, contrairement au premier.

STORTI

(*Diagnostica differenziale delle emopatie*. 1939, Milano.)

Les monocytes sont les plus volumineux des globules blancs et sont caractérisés par leur noyau généralement ovale, ou encore réniforme ou incurvé en fer à cheval, un réseau chromatinien très délicat, un protoplasma faiblement basophile. A l'intérieur de celui-ci on observe souvent de très fines granulations azurophiles. Avec les colorations vitales on met en évidence, habituellement en regard de l'incurvation nucléaire, des granulations en rosace, caractéristiques des monocytes.

P.-E. WEILL

(*L'Hématologie, Clinique et Laboratoire*, p. 56. 1939.)

Les grands mononucléaires, appelés hémomacrophages par Domonici, sont actuellement bien souvent appelés monocytes.

Ce sont de grandes cellules de 15 à 20 μ . Elles présentent un noyau arrondi ou réniforme, plus pâle que les précédents après la coloration qui peut déceler un fin réseau chromatinien très altérable, sans nucléole. Certains ont un noyau plus ou moins polymorphe en U, mais de même caractère qu'Erhlich avait rapproché à tort des polynucléaires neutrophiles en donnant à ces cellules le mauvais nom de formes de transition.

Le protoplasme clair, étalé se colore à peine mais renferme souvent des grains azurophiles. Il est souvent difficile de faire une coupure nette entre ces trois formes de mononucléaires. Leur valeur séméiologique est cependant différente.

Plus loin :

Les monocytes sont les grands mononucléaires à noyau clair ovalaire ou incurvé entouré d'un protoplasme abondant peu colorable renfermant ou non des granulations azurophiles en petit nombre. Les cellules décrites par Erhlich sous le nom de formes de transition entre mononucléaire et polynucléaire sont des monocytes. Les monocytes succéderaient à une cellule souche : le monoblaste, grosse cellule à noyau rond ou ovale généralement nucléolé entouré d'un protoplasma basophile non granuleux.

Il semble qu'il n'y ait pas de coupure entre lymphocyte et monocyte, qui peut dériver du premier et les

granulations azurophiles ne peuvent pas certainement suffire à les caractériser. C'étaient là les opinions de Domonici de Jolly et nous restons de leur avis.

P. CHEVALLIER

(Projet de définition des cellules mononuclées normales du sang. *Le Sang*, t. 6, n° 4.)

DÉFINITION DU MONOCYTE, SES VARIÉTÉS

Le monocyte est une cellule généralement grande, (10 à 15 μ), dont le noyau est gros, plus souvent ovale que rond, assez faiblement entaillé, ou même boudiné, replié exceptionnellement bilobé, et, par les méthodes usuelles, réticulo-grulemeux et pâle, et dont le cytoplasme est ordinairement abondant, très faiblement basophile (gris ardoise) et assez plastique.

On peut distinguer :

Des variétés suivant la forme du noyau. Les monocytes à noyau encoché, boudiné ou lobé sont les « formes intermédiaires » de la terminologie d'Ehrlich. Les monocytes à noyau rond-ovale sont les « grands mononucléaires » d'Ehrlich.

Des variétés suivant la forme du cytoplasme. Les monocytes « membraniformes » s'opposent aux monocytes de bonne tenue. L'aspect membraniforme paraît dû à l'étalement, mais il semble qu'il soit en même temps l'indice d'une fragilité cellulaire. Des variétés suivant la présence ou non de grains azurophiles. La distinction des deux classes semble avoir souvent de l'intérêt.

Des variétés suivant l'aspect du cytoplasme. Certains monocytes (sont-ils normaux ?) ont un cytoplasme homogène, vitreux, très pâle. Généralement le cytoplasme est comme granité, les aspérités du granité étant un peu plus basophiles que le reste.

Depuis, P. Chevallier a modifié et précisé son point de vue.

Il a bien voulu nous communiquer le texte de sa description du monocyte, telle qu'elle doit figurer dans son Traité — encore inédit — d'Hématologie.

Nous l'en remercions bien vivement.

PAUL CHEVALLIER (1940)

LES MONOCYTES

Les monocytes (que J. Jolly appelle mononucléaires) sont généralement, mais non toujours, grands, (ordre de grandeur 20 μ). Par l'hématine-éosine et le triacide d'Erhlich, par exemple, ils n'ont pas de granulations, mais leur cytoplasme apparaît finement granuleux par les éosinates de bleu de méthylène actuellement d'usage presque exclusif.

NOYAU.

Taille et forme. — Le noyau est gros, il est sphérique ou plus ou moins polymorphe. Ce polymorphisme est réel mais il est moins fréquent et moins intense qu'on ne le croirait car, dans le sang frais, on trouve plus de noyaux ronds que sur les frottis. Mais ce noyau est souvent comme onduleux, peu tendu; il apparaît très malléable, plastique. Sur lame, le noyau volumineux, peu déformé, est plus souvent ovalaire ou réniforme que sphérique. Il peut se montrer en bissac, à deux lobes souvent inégaux avec une très grosse partie intermédiaire. Parfois, la forme est plus irrégulière encore : un épais tronc noueux à peu près régulièrement incurvé ou irrégulièrement incurvé, ou même presque droit. Il arrive que la cellule soit véritablement binucléée, les deux lobes

réguliers ou très inégaux sont bizarrement disposés, étant réunis par un mince pont; on peut voir aussi des formes circulaires, en « pain en couronne » plus ou moins irréguliers. Assez fréquents sont les noyaux monocytiques dont un quartier ou une calotte de sphère est régulier; de ce croissant monte vers l'autre pôle de la cellule des montagnes de formes diverses.

Dans le sang normal, le noyau est régulier, (grands mononucléaires d'Erhlich pro parte) ou bien incurvé ou en bissac (formes intermédiaires d'Erhlich). C'est dans les sangs anormaux qu'on trouve des formes très irrégulières.

Structure. — Le monocyte du sang normal ne contient quasiment pas de nucléoles visibles sur les préparations usuelles (on peut souvent en voir par les colorations progressives) mais dans les maladies il est très fréquent de trouver un ou deux et même trois nucléoles, aussi bien dans les noyaux peu déformés que dans les lobes des noyaux polymorphes (un nucléole dans chaque lobe). Délicat, lâche, à travées minces et à points nodaux petits. Dans les préparations fixées par l'acide osmique, le réseau chromatinien disparaît ou s'estompe; dans les préparations ordinaires, colorées aux éosinates de bleu de méthylène le noyau est toujours clair et cette clarté est un signe diagnostique très important. Il se teint en rougeâtre ou franchement en rouge. Lachement réticulo-grumeleux il prend l'un des trois aspects suivants :

a) teinte pâle, uniforme ou presque uniforme;

b) réseau à mailles larges et floues que nous avons comparé à un filet englué de vase et qu'on a rapproché du nid d'abeilles;

c) Semis de petites masses chromatiques, tantôt très fines (cellules jeunes) tantôt en flammèches minces ou

en virgules, plus ou moins réunies les unes aux autres par leurs régions extrêmes; cet aspect de multiples coups de pinceau est très particulier au monocyte; on le voit de préférence dans les formes jeunes et bien fixées par dessiccation rapide.

CYTOPLASMA.

Le cytoplasma abondant et clair, est formé de deux parties : le granuloplasma et le hyaloplasma.

Le *granuloplasma* entoure le noyau d'une couche assez épaisse. Bien coloré dans une cellule adulte il apparaît semé d'une grande quantité de points roses, brun rouge ou rouge violacé sur un fond grisâtre. Ce fond grisâtre, d'un bleu pâle, sale et brun, d'ailleurs très clair donne au monocyte une teinte spéciale qui le fait reconnaître au premier coup d'œil. Les granulations sont parfois toutes semblables, parfois d'une teinte différente dans la même cellule; leur taille n'est pas parfaitement égale mais toujours très petite. Ce ne sont pas les granulations azurophiles, lesquelles sont plus grosses et plus fortement chromatiques. Un monocyte peut contenir des granulations azurophiles : elles sont alors distinctes des granulations monocytiques.

Dans les éléments jeunes et dans certains éléments (sans doute jeunes mais déformés) des maladies, le cytoplasma est plus bleu; il arrive qu'on n'y voit pas de granulations. Les auteurs s'accordent à affirmer que le protoplasma est toujours granuleux et qu'on arrive toujours en forçant la coloration à y mettre en évidence de fines granulations; mais dans les préparations ordinaires parfaitement colorées, certains monocytes se présentent agranuleux.

L'*HYALOPLASMA* entoure en une couche plus ou moins mince le granuloplasma. C'est un « kinoplasma », capa-

ble de former des expansions pseudopodiques ou membraniformes passagères. Lorsqu'un monocyte est bien étalé sur une lame, on voit l'hyaloplasma dessiner une collerette mince, mais assez large, autour du granuloplasma; cet hyaloplasma se teinte en bleu pâle franc et cette couleur contraste avec la couleur pâle cendrée du granuloplasma. Il ne contient pas de granulations, il est parfaitement vitreux. Le cytoplasma contient souvent près de son bord une ou deux grosses vacuoles incolores : la cellule est phagocyte, elle peut contenir des inclusions microbiennes; mais ce fait ne s'observe pas à l'état normal; il se voit dans les sangs rendus incoagulables, et conservés à l'étuve dont les hématies se détruisent; et *in vivo*, lorsqu'on injecte des particules dans le sang et dans de très rares cas de maladies. La particule englobée passe d'abord dans l'hyaloplasma, puis pénètre dans le granuloplasma. On ne saurait trop insister sur ce fait que la constatation d'une phagocytose n'est pour ainsi dire pas clinique mais expérimentale. L'élément contient rarement des parasites : dans la Leishmaniose les monocytes comme les autres cellules blanches et les cellules mésenchymiques, peuvent être remplis de corps de Donovan-Leishmann.

MONOCYTES JEUNES, MONOCYTES AGÉS ET MONOCYTES ALTÉRÉS.

Jeunes, les monocytes ont un noyau rond-ovale, modérément encoché, clair; il contient parfois des nucléoles; le granuloplasma est semé de granulations nombreuses, assez grosses, fortement colorées (ceci semble le caractère principal de la jeunesse), il est un peu plus bleuté que celui de l'élément adulte. Peut-être sont-ils âgés, les monocytes dont les grains particuliers se colorent mal

ou ne se colorent pas dans les préparations usuelles autrement bien colorées.

Les monocytes altérés, peu nombreux dans le sang normal, peuvent être très nombreux dans les sangs morbides. Le noyau est irrégulièrement découpé et les sommets montagneux sont capricieux, parfois anguleux et non arrondis; parfois il se teint mal et se vacuolise. Le cytoplasma se teint mal et de façon irrégulière; ses grains sont invisibles ou en petites colonies; il existe des vacuoles; mais une ou deux vacuoles dans le cytoplasma ne sont pas un signe de dégénérescence : on en voit assez souvent dans des éléments présentant autrement tous les signes de la maturité normale.

NOMBRE.

Le sang normal contient environ 8 % de monocytes typiques (6 à 8, 4 à 9 suivant les auteurs).

ANALYSE CRITIQUE DES CARACTÈRES DU MONOCYTE

Nous appuyant sur l'opinion des auteurs que nous avons cités au chapitre précédent et sur nos propres observations, nous allons procéder à présent à une critique minutieuse de chacun des éléments qui caractérisent le monocyte et essayer d'en dégager une description précise.

Nous n'envisagerons, dans ce chapitre, que la forme répondant au monocyte adulte normal.

PROPORTIONS DES MONOCYTES DANS LE SANG NORMAL

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que le pourcentage des monocytes dans une formule blanche normale est de 4 à 8 %. 6 à 7 % serait la proportion moyenne. Mais il faut savoir que ce chiffre est des plus variables et que des taux plus élevés sont possibles sans qu'on puisse mettre en cause d'affection quelconque. On doit, en particulier, toujours

se rappeler qu'il existe, à la phase de convalescence de la plupart des maladies, une monocytose d'importance variable, oscillant entre 8 et 15 %, qui peut persister un temps quelquefois long.

PROPORTIONS DES MONOCYTES DANS LES AUTRES ORGANES

Les monocytes peuvent être rencontrés dans la plupart des organes hématopoïétiques, en proportions très variables, toujours minimales chez les sujets normaux. Ainsi, dans la moelle, il existe 1 à 2 % de monocytes. On les trouve également en petit nombre au niveau du système réticulaire du foie, de la rate, des ganglions. Dans ces organes, d'ailleurs, il faut toujours faire preuve de prudence avant de les identifier avec certitude ; car les cellules conjonctives réticulaires qu'on y rencontre en bien plus grande quantité, leur ressemblent fort.

DIMENSIONS

Le monocyte est généralement considéré comme la plus grande cellule du sang normal. Les limites extrêmes sont données par Laubry et Marchal : 12 à 25 μ . La grandeur moyenne admise par la plupart des auteurs est 20 μ . Cette grande taille ne peut servir à caractériser les monocytes puisqu'en effet, les grands lymphocytes ont un ordre de grandeur identique

(20 μ) et qu'une proportion importante de monocytes a une taille plus réduite : 12 à 15 μ de diamètre.

On sait aussi que certains auteurs, comme Tzanck, admettent que les dimensions du monocyte augmentent avec son âge ; que le monocyte est d'autant plus grand qu'il est plus âgé, ce qui, comme le note bien cet auteur, est en effet contraire à l'évolution des autres cellules blanches dont les éléments jeunes ont une dimension toujours plus grande que les éléments adultes et vieux.

Mais cet avis n'est pas partagé par les autres auteurs qui trouvent, au contraire, aux monocytes jeunes, une taille plus grande pouvant aller jusqu'à 40 μ .

LE NOYAU

La majorité des auteurs insistent sur l'importance du noyau dont les caractères sont généralement suffisamment tranchés d'avec ceux des autres cellules blanches du sang pour constituer un élément important de diagnostic. De fait, sur les bonnes colorations au Giemsa, on est vite frappé par l'aspect du noyau monocytaire pour qu'on y attache une attention toute particulière.

La taille du noyau, sa forme, ses affinités tinctoriales, sa structure chromatinienne, ses nucléoles sont autant d'éléments qu'on devra étudier avec soin.

SITUATION DU NOYAU

Généralement au centre de la cellule, le noyau est parfois légèrement excentrique. Exceptionnellement, dans les cas normaux, on le voit atteindre en un point la périphérie cellulaire.

TAILLE DU NOYAU

Beaucoup d'auteurs ne notent pas les dimensions du noyau. Mais déjà, Jousset, en 1905, puis Naegeli, Merklen et Wolf, Chevallier, Tzanck, etc., sont d'accord pour reconnaître de façon constante au noyau du monocyte, une grande taille (10 μ environ) par rapport à celle du cytoplasme, un rapport nucléoplasmatique relativement petit, notablement moins élevé, en particulier, que le même rapport du lymphocyte.

FORME

La polymorphie nucléaire du monocyte a retenu l'attention de la quasi-unanimité des auteurs.

En schématisant à l'extrême, on peut admettre deux variétés de noyaux : les uns qui sont à peu près réguliers, ronds ou ovales, et qu'il faut considérer comme appartenant au sang normal ; les autres, qui n'ont plus aucune régularité et qui peuvent affecter les formes les plus diverses, les plus bizarres, et qui permirent à Ehrlich d'individualiser une variété cellulaire propre : les « formes de transition ». On sait aujourd'hui que, leurs contours nucléaires mis à part, ces dernières ne diffèrent en rien des monocytes à contours réguliers et qu'il n'y a plus lieu de les individualiser. On trouve en effet tous les intermédiaires entre les deux formes, le noyau semblant perdre sa régularité de façon très progressive. D'ailleurs, même

lorsqu'il est rond, il est rare que les contours du noyau ne présentent pourtant quelques fines dentelures, soit en un point seulement, soit sur toute la périphérie ou qu'en un point ne saille une légère proéminence, une sorte de petit appendice. A partir de cette forme sphérique, régulière ou non, on observe des modifications, d'abord à peine sensibles et qui vont aller aux formes ovalaires et piriformes, plus fréquentes que les formes sphériques. Ce qu'on remarque souvent dans ces cas, ce sont de larges dépressions du contour nucléaire, des sortes d'enfoncement de surface qui peuvent occuper la moitié de la périphérie. Rappelons que ce sont ces seules formes à noyaux ronds ou ovales qu'Ehrlich appelait « grands mononucléaires ».

Ces dépressions sont le premier stade de la lobulation. Un degré de plus, en effet, et on a affaire à ces encoches nucléaires si caractéristiques du monocyte. Encoches qui peuvent être plus ou moins profondes et à partir desquelles le noyau va contracter des aspects d'abord réniformes, puis en U, en V ou en fer à cheval. Parfois, les deux branches vont se rejoindre et réaliser ces figures de « pains en couronne » dont parle P. Chevallier. Tous les intermédiaires sont d'ailleurs visibles, en particulier des formes en S qui sont assez fréquentes. Parfois, des figures plus bizarres sont réalisées : formes en Y, des images de trident, etc... Parfois, le noyau prend un aspect allongé, rectangulaire ou boudiné qui peut être assez régulier. Ou bien, apparaît, sur chaque bord,

une série d'encoches qui se font face et qui vont réaliser un aspect annelé ou crénelé. Dans d'autres cas, on observe des formes en sablier ou en bissac, dont les deux lobes sont le plus souvent inégaux, la partie intermédiaire étant elle-même plus ou moins épaisse et plus ou moins allongée. Elle s'étire parfois considérablement, se réduit à une mince branche et peut même arriver à disparaître complètement, réalisant alors ces aspects fragmentés, bi-nucléés. Naegeli admet qu'on ne rencontre jamais plus de deux lobes.

Enfin, dans toutes ces variétés, on note, presque toujours associée à cette polymorphie d'ensemble, une irrégularité des contours qui sont dentelés et où alternent de fins éperons et de fines incisures.

Rappelons que c'est dans les sangs normaux qu'on rencontre les formes à noyaux arrondis ou ovales, mais il existe toujours, même dans ces cas, une certaine quantité de formes à noyaux lobés et irréguliers — et vice-versa dans les sangs pathologiques. Zibordi, en 1925, a insisté sur la fréquence des monocytes à noyaux polymorphes, même dans les sangs absolument normaux, particulièrement chez l'enfant.

On a, de plus, prétendu voir dans la lobulation du noyau un signe de maturation, de vieillissement de la cellule. Ce fait est nié par Di Guglielmo et s'il est admis en partie par Naegeli, cet auteur n'en fait pas un signe absolu et il préfère, pour déterminer l'âge du noyau, s'appuyer sur les caractères de la structure plus ou moins fine ou grossière du réseau chromati-

nien. Enfin, comme le fait remarquer P. Chevallier, cette irrégularité si fréquente, cette polymorphie du noyau monocytaire sont dues à son extrême plasticité, à sa structure essentiellement malléable et mouvante, ce que mettent bien en évidence les examens sur sang frais. Et on peut de même remarquer que, sur des préparations fixées par l'acide osmique, la proportion des formes à noyau arrondi ou ovalaire est infiniment plus élevée que sur les préparations fixées par les méthodes habituelles. Ces dernières, en effet, impriment au noyau ses modifications plastiques auxquelles sa consistance molle l'expose si volontiers. Hittmair insiste sur l'absence de tonicité des parois nucléaires qui apparaissent souvent comme « des vésicules vides à parois affaissées » et qui peuvent réaliser des aspects de noyaux rubannés ou « en gouttière » dont parle Hammerschlag.

STRUCTURE

On peut dire que l'unanimité est faite parmi les hématologistes pour admettre que la structure chromatinienne monocytaire offre des particularités telles que dans des cas, par ailleurs incertains, c'est en définitive sur elles qu'on doit s'appuyer pour classer une cellule ou non dans les monocytes.

Le noyau se colore généralement faiblement en rose ou en violet clair. Sur ce fond, la chromatine apparaît avec une structure variable. Dans les préparations fixées par l'acide osmique, la chromatine

se présente sous l'aspect d'un fin reticulum, d'un réseau délicat et ténu, « à travées minces, peu nombreuses, à points nodaux petits », comme l'écrit Jolly. Il ne faudrait donc pas conclure qu'il existe d'opposition entre la description qu'en donne cet auteur et celles qu'en donnent les auteurs actuels qui emploient les éosinates de bleu de méthylène.

Par cette méthode, la chromatine apparaît avec des caractères que tous les auteurs se sont efforcés de préciser. Ils sont d'accord pour admettre qu'elle est généralement pauvre, mais ils décrivent différemment sa structure. Pour Pappenheim, elle se présente sous forme de bâtonnets reliés les uns aux autres. Pour Decastello-Krijnkoff, sous forme de faisceaux de fibres en amas lâches et raréfiés, avec des points de croisement plus gros. Pour Alder, il existe des nodosités en différents points du réseau. Pour Naegeli (1932), il existe aussi des épaisissements nodaux et des épaisissements de l'enveloppe nucléaire. Il distingue nettement une basi et une oxy-chromatine. Lenaz la décrit ainsi : « L'oxy-chromatine forme un fin dépôt de granulations très claires et diffuses disposées en chaînes très délicates, parallèles aux contours du noyau et suivant son encoche. Il en résulte un dessin concentrique simulant le réseau décrit par d'autres auteurs. » Pour Sternberg, la chromatine forme un filet délicat, lâche, particulièrement fin, qui apparaît comme tissé ou en trainées. Pour Hirschfeld, la charpente nucléaire est diffuse, nébuleuse et irrégulière. H. Bénard et Tissier trouvent le noyau

« pâle, à peu près homogène, sans bloc chromatien ». Pieraerts, lui, décrit « un aspect clair et une structure finement filamenteuse ». Pour Merklen et Wolf, « le réseau chromatinien est très fin, disposé en poussière, en grumeaux ou en délicates striations ». Sabrazès décrit la chromatine « en réseau irrégulier » avec « des stries et des mailles assez peu distinctes, sans dessin apparent de membrane nucléaire ». Schilling décrit à la chromatine « une fine structure en damier à contours brouillés ». Pour Rieux, il existe « un réseau chromatinien lâche et spécifique, montrant parfois aux points d'intersection des épaississements ». De même, pour Glanzmann, « la charpente chromatinienne montre de rares et fines stries avec des points nodaux fins ». Laubry et Marchal décrivent le réseau chromatinien « disposé à la fois en fin chevelu, en poussière ou en grumeaux », l'ensemble étant spongieux. Storti trouve simplement un réseau de chromatine « très délicat », et P.E. Weill « un fin réseau chromatinien très altérable ». Hittmair trouve à la chromatine « une disposition effilochée », et Mas y Magro « une structure filamenteuse caractéristique que l'on peut comparer à une toile d'araignée parsemée çà et là de petits blocs de chromatine ».

Tous ces auteurs insistent donc, d'une manière générale, sur la finesse et la lâcheté du réseau de chromatine.

En réalité, il nous semble que la structure chromatinienne du noyau monocytaire peut se présenter

sous des aspects bien différents que P. Chevallier a bien observés :

1° — dans certains cas, existe un étalement diffus et régulier de la chromatine qui ne présente nulle part d'épaississement. Toutefois, il n'est pas rare d'observer çà et là quelques renforcements chromatinien, qui vont donner à la surface nucléaire un aspect plus ou moins vallonné que certains auteurs ont comparé aux ondulations de l'astrakan.

2° — dans d'autres cas, au contraire, la chromatine affecte la disposition d'un réseau « à mailles larges et floues », suivant P. Chevallier, et que ce dernier compare à un « filet englué de vase ». Parfois, le réseau présente un aspect radié, les stries chromatiniennes ayant leur point de départ d'un épaississement central d'où elles divergent en rayon de roue vers la périphérie ; d'autres fois, les mailles du réseau sont presque parallèles, zébrant la surface nucléaire ; d'autres fois encore, le réseau est spiralé.

3° — enfin, dans une troisième variété de cas, la chromatine est disposée dans le noyau sans aucune régularité, sous forme de mottes plus ou moins grosses et épaisses, « tantôt très fines (cellules jeunes), écrit P. Chevallier, tantôt en flammèches ou en virgules, plus ou moins réunies les unes aux autres par leurs régions extrêmes: cet aspect de multiples coups de pinceau est très particulier au monocyte ». Ajoutons que ces petites masses de chromatine sont parfois peu nombreuses, réduites à une ou deux, parfois au contraire elles recouvrent presque tout le

noyau, s'enchevêtrant et empiétant les uns sur les autres. Entre elles, apparaissent des intervalles plus pâles caractéristiques.

Ces différents aspects existent sur une même lame en proportions variables. Ces variations de la structure chromatinienne d'un monocyte à l'autre sont un de ses caractères propres. Il est souvent à l'origine d'erreurs d'interprétation ; toutefois, chacun d'eux est bien différent de la structure nucléaire habituelle des autres éléments normaux du sang. En cas de doute, on reviendra à la teinte claire du noyau, si caractéristique.

NUCLEOLES

Il reste à envisager, dans le noyau, le problème des nucléoles. Il a donné lieu à un certain nombre de controverses. Rappelons tout d'abord la définition que donne Jolly des nucléoles en général : « Les nucléoles vrais ou « *plasmatisques* » sont des portions différenciées de chromatine qui prennent les couleurs acides ou se colorent par les couleurs basiques avec métachromasie », et Jolly ajoute : « Ces nucléoles n'existent pas dans les cellules sanguines, dans les conditions normales ; on les trouve au contraire très souvent dans les cellules lymphoïdes indifférentes des tissus hémato-poïétiques. »

Ces nucléoles ont été depuis retrouvés dans un certain nombre de cellules normales du sang, en particulier dans les lymphocytes où ils sont relativement fréquents et faciles à mettre en évidence.

La présence des nucléoles dans le noyau monocyttaire est nié par Sabrazès, Rieux, Pieraerts, Mas y Magro... D'autres auteurs sont moins catégoriques. Merklen et Wolf écrivent : « Il n'y a pas de nucléoles distincts. » P. Chevallier : « Il n'y a quasiment pas de nucléoles visibles sur les préparations usuelles. »

Par contre, nombreux sont les auteurs qui admettent la présence de nucléoles mais que révèle seulement la coloration vitale : Bloom, Laubry et Marchal, Tzanck, Hittmair, Naegeli. Ce dernier d'ailleurs va plus loin et en trouve dans les préparations ordinaires au Giemsa, en particulier dans les noyaux à réseau chromatinien fin et où la polymorphie nucléaire est minime ou absente (groupe I de la classification de Naegeli). Pour Chevallier, on les mettrait plus facilement en évidence dans les cas pathologiques. En réalité, il nous semble que pour inconstante qu'elle soit, la présence de nucléoles dans le noyau monocyttaire est incontestable. Plus facilement retrouvés dans les préparations vitales, on les rencontre néanmoins dans les bonnes colorations au Giemsa, en particulier par des colorations progressives.

Ils se présentent sous forme de petits corpuscules bleu foncé ou bleu clair, généralement arrondis, en nombre variable, de 1 à 3 (2 à 4 pour Hittmair ; Schwirtschewskaja en signale jusqu'à 5).

On ne saurait en tous cas faire de leur absence un caractère différentiel d'avec les noyaux lymphocytaires, comme le veulent certains auteurs.

LE CYTOPLASME

I. - LES CONTOURS CYTOPLASMIQUES

Les contours cytoplasmiques des monocytes normaux sont essentiellement différents suivant qu'on les observe vivants, dans le sang frais ou fixés par les procédés habituels. Dans le premier cas, on voit les monocytes en mouvement et les contours cellulaires mouvants et variables d'un moment à l'autre et d'une cellule à l'autre. Nous reviendrons ailleurs sur les mouvements des monocytes. Au contraire, sur les préparations fixées et par les méthodes de coloration propres à étudier la structure cytoplasmique, les monocytes normaux offrent des contours assez généralement fixes et réguliers. La cellule est grossièrement arrondie ou ovalaire, plus ou moins globuleuse ou allongée selon les cas. Les contours sont nets, parfois hérissés d'un ou plusieurs petits éperons pseudopodiques ou légèrement déprimés en un ou plusieurs points. Une irrégularité des contours, de nombreux pseudopodes, un aspect étalé et relâché sont au contraire l'indice d'une altération cellulaire.

II. - COLORATION

Parfaitement transparent dans le sang examiné à l'état frais, le cytoplasme monocytaire se colore en rose par le triacide, en bleu par le Jenner, en un mélange de gris et de bleu par la coloration panoptique; mais c'est surtout la coloration au Giemsa, pratiquement seule utilisée aujourd'hui, que nous retiendrons. Depuis Naegeli (1925), tous les auteurs admettent que le protoplasme monocytaire se colore par le Giemsa d'une manière tout à fait caractéristique en gris foncé (« düstergrau »). « Gris cendré », écrivent Merklen et Wolf (1927), « gris-bleu », écrit Chevallier, etc... Il s'agit, en effet, dans la majorité des cas, d'un gris pâle et à peine bleuté qu'avec un peu d'entraînement on arrive à distinguer facilement du bleu-ciel du protoplasme lymphocytaire. Dans les très bonnes préparations, le gris est assez franc et assez foncé. Mais pour peu qu'on pousse la coloration, on voit le protoplasme s'éclaircir, le gris pâlir de plus en plus et se rapprocher d'un bleu lavé beaucoup moins caractéristique. Cette coloration, si spéciale et si constante, est due à la faible basophilie du cytoplasme. Son pH, selon Doan et Wiseman, serait remarquablement fixe (6,8-8,0 par l'indicateur rouge-neutre) et « caractériserait le monocyte du règne animal ».

Un autre point mérite d'être noté : le protoplasme se teinte jusqu'au noyau qui n'est entouré d'aucune zone incolore, d'aucun « halo clair péri-nucléaire »

(Naegeli) comme cela s'observe pour d'autres cellules, les lymphocytes par exemple.

Masugi décrit l'existence d'une aire cytoplasmique plus foncée au niveau de l'encoche nucléaire. C'est au niveau de cette zone qu'apparaîtrait la rosette de granulations rouge-neutre par la coloration supravitale. Cette zone peut être notée en effet, mais elle doit être considérée, selon Bloom, comme un artefact de préparation. Pour ce dernier auteur, au contraire, il existerait « une zone claire autour du centrosome, qui est la position de la rosette rouge-neutre ».

Par ailleurs, la partie périphérique du cytoplasme se teinte d'une manière quelque peu différente. La teinte grise s'estompe ou disparaît pour faire place à un bleu plus franc, plus intense, plus net, plus homogène. Ce point n'est signalé que par un petit nombre d'auteurs. Encore, presque tous ces derniers ne le notent que dans certains cas pathologiques, comme nous le verrons ailleurs. Seul, P. Chevallier distingue dans le cytoplasme monocytaire normal deux zones : l'une centrale, gris-pâle et qu'occupent les granulations, le *granuloplasme*; l'autre, périphérique, limitée souvent sur les préparations fixées à une mince bande périphérique mais qui, dans les examens de sang frais, peut se montrer beaucoup plus étendue, zone teintée en bleu par les éosinates de bleu de méthylène, dépourvue de granulations et que P. Che-

vallier appelle *hyaloplasme*. Nous verrons au chapitre de l'anatomie comparée, que cette différenciation du protoplasme en deux zones se retrouve avec netteté dans les cellules mononuclées des invertébrés et qu'elle apparaît des plus justifiées. Ce hyaloplasme, parfaitement translucide et agranulocytaire peut être difficile à mettre en évidence sur les préparations habituelles où il se réduit souvent à une ligne simplement plus foncée, dessinant les contours de la cellule et se présentant sous l'aspect d'une membrane périphérique, d'un renforcement protoplasmique péricellulaire. Il constitue, comme nous le verrons également plus loin, la membrane ondulante que Carrel a décrite chez les monocytes normaux de la poule (1927).

Rappelons toutefois que déjà Renaut avait décrit, à propos des macrophages du sang (qui semblent bien répondre, d'après sa description, aux monocytes) deux zones cytoplasmiques : une zone centrale ou « trophoplasme », contenant « le noyau, l'appareil de ségrégation et les mitochondries... très plastique, et pouvant s'allonger au sein des processus tentaculaires lorsque la cellule se meut dans le coagulum » et une zone marginale ou *kinoplasme*, beaucoup plus mince, dont l'épaisseur, selon Policard, ne dépasse pas 0,1 μ . « Ce kinoplasme contient parfois quelques vésicules et mitochondries et sur son bord externe s'implantent les processus flagellés que Renaut nommait « pseudopodes en aiguilles » (Carrel).

Ce hyaloplasme ou kinoplasme est bien décrit par P. Chevallier pour les monocytes humains, qui le montre « capable de former des expansions pseudopodiques ou membraniformes passagères... (ne contenant) pas de granulations et parfaitement vitreux ».

LES GRANULATIONS

Ce protoplasme ainsi décrit présenté à étudier des formations très particulières : les granulations. Elles ont donné lieu à de nombreuses recherches et à de nombreuses controverses.

Rappelons que ce sont Michaelis et Wolf qui les firent connaître pour la première fois et qui les désignèrent sous le nom de « granulations azurophiles ». On en discuta aussitôt la spécificité et la nature. Un certain nombre d'auteurs en nièrent tout d'abord la présence (Erhlich, Naegeli, Schridde, Pappenheim, Levaditi, etc...). Ces auteurs en faisaient des « pseudo-granulations » liées à un trouble fonctionnel du cytoplasme. Mais on fut bientôt obligé d'admettre qu'il s'agissait en réalité de vraies granulations, d'un type tout à fait spécial. Bétancès proposa même de substituer le nom de « granulations-azur » à celui de granulations azurophiles et montra leur affinité pour les éosinates d'azur de méthylène. Toutefois certains auteurs ont continué à confondre les granulations des lymphocytes et celles des monocytes. La confusion résulte du fait qu'on peut, en réalité, observer dans

les monocytes deux variétés de granulations bien distinctes : les unes qui sont véritablement propres aux monocytes — très fines, très nombreuses, disséminées dans tout le corps cytoplasmique sous la forme d'un semis poussiéreux et brunâtre, amphophiles —, les autres, plus rares, plus grossières, franchement azurophiles, qu'on retrouve plus inconstamment et qui sont identiques à celles que possède le cytoplasme des lymphocytes. Or, il semble que certains auteurs n'aient bien vu que ces dernières, que d'autres n'aient observé que les premières. Les unes et les autres étant désignées indifféremment sous le nom de « granulations azurophiles », on comprend que des controverses soient nées au sujet de leur fréquence comme au sujet de leur spécificité.

Il nous paraît certain que lorsque Michaelis et Wolf décrivirent leurs granulations azurophiles, il s'agissait des secondes, non spécifiques. Ce sont ces mêmes granulations que Jolly a vues, lorsqu'il écrit qu'elles ne sont « pas reconnaissables dans le sang frais et vivant, ni par l'éclairage ordinaire, ni à l'éclairage sur fond noir » et qu'elles apparaissent par les éosinates d'azur de méthylène, « de couleur pourpre, peu nombreuses, très irrégulièrement distribuées, souvent contenues dans des vacuoles ». On comprend donc qu'il ne leur attribue aucune spécificité : « elles ne semblent pas particulières à un type de leucocytes ». (Notons cependant qu'en 1934, le même auteur paraît bien moins formel.)

Ce sont aussi sans doute les mêmes granulations qu'ont observées Dominici, Rieux (qui les compare à des bâtonnets); H. Bénard et Tissier, Clerc, Aubertin, P.-E. Weill qui écrit : « Les granulations azurophiles ne peuvent certainement pas suffire à caractériser les monocytes ».

La majorité des auteurs, par contre, qui ont vu les premières ne paraissent pas avoir noté ce deuxième type de granulations : c'est le cas de Naegeli, en particulier, qui a cependant fort bien étudié les granulations des monocytes, de Hittmair, Schulten, Storti, Pieraerts, Tzanck, Mas y Magro, Glanzmann, etc... Naegeli est même très formel qui écrit que les granulations des lymphocytes « ne se rencontrent jamais dans les monocytes ».

Il reste enfin des auteurs qui ont bien observé dans le cytoplasme monocyttaire deux types de granulations mais en les réunissant sous une même rubrique et qui paraissent en faire simplement deux aspects différents d'une seule espèce de granulations. Par exemple Clerc, Laubry et Marchal qui écrivent : « Ces granulations sont tantôt fines, nombreuses, nuancant le monocyte d'une teinte rougeâtre uniforme, tantôt elles sont rares, groupées dans un segment protoplasmique et parfois entourées d'un halo clair »; de même Merklen et Wolf : « On trouve presque toujours des granulations menues mais parfois denses et volumineuses. »

P. Chevallier enfin distingue nettement les deux types de granulations monocytaires : « Un monocyte

peut contenir des granulations azurophiles : elles sont alors distinctes des granulations monocytiques. »

C'est Naegeli qui, le premier, a bien étudié ces granulations monocytiques. Déjà en 1925, il en signale l'existence dans les préparations non colorées, à l'ultra-microscope. On les retrouve avec les diverses colorations. Mais le triacide et le Jenner ne les révèlent que sous forme de quelques grains isolés, disséminés dans le corps cellulaire. Et c'est la coloration de Giemsa qui permet de les voir avec le maximum de netteté, d'autant mieux que la coloration a été plus poussée. Elles apparaissent alors sous l'aspect d'un piqueté, toujours très fin, certains grains étant vraiment « à la limite de la visibilité », comme l'écrit Pieraerts. Il est même des cas où il est impossible de les reconnaître, où elles n'ont plus aucune netteté, où l'œil ne perçoit qu'un flou du cytoplasme qui n'a jamais cet aspect homogène et clair du cytoplasme lymphocytaire. Mais un œil prévenu arrive presque toujours à les soupçonner au moins.

Dans les cas où on peut les distinguer — et qui sont de loin les plus fréquents par les bonnes colorations et dans les sangs normaux — le nombre de ces granulations est toujours très élevé et il est absolument impossible de les dénombrer. Leur répartition dans le corps cytoplasmique a été diversement noté : Naegeli les trouve disséminées dans tout le cytoplasme mais plus nombreuses à la périphérie qu'au pourtour du noyau. Rieux, Mas y Magro et d'autres sont du même avis. Au contraire, P. Chevallier les

trouve surtout abondantes dans la zone périnucléaire du cytoplasme. Et ceci nous semble d'autant plus conforme à la réalité que l'on se rappelle avoir distingué deux zones cytoplasmiques, l'une centrale qui contient les granulations, l'autre périphérique qui est agranuleuse. En fait, dans les préparations courantes, où l'on voit cette zone périphérique souvent réduite à une étroite bande plus foncée, on peut dire que les granulations monocytaires couvrent toute la surface cytoplasmique, à l'exception toutefois de cette bande périphérique. On les voit parfois rassemblées, plus nombreuses en certains points de la cellule, alors qu'en d'autres elles sont plus clairsemées mais ceci paraît souvent dû à des inégalités de coloration. '

Les granulations monocytaires sont généralement considérées comme azurophiles. La plupart des auteurs que nous avons cités l'admettent. Naegeli précise qu'elles se colorent en rouge, Glanzmann en « rouge lumineux », Sabrazès en « rose », Laubry et Marchal en « rougeâtre », P. Chevallier en « rose, brun-rouge ou rouge-violacé ». Cet auteur, d'ailleurs, ajoute qu'elles peuvent être « d'une teinte différente dans la même cellule ». Merklen et Wolf sont encore plus précis — et nous adopterons leur point de vue — lorsqu'ils écrivent : « Il est démontré aujourd'hui qu'elles sont amphophiles avec affinité azurophile plus ou moins forte ». De fait, et pour autant qu'on puisse le préciser en raison de leurs dimensions minuscules, si elles apparaissent parfois rouges, cette teinte n'est jamais très franche et elles sont plus souvent brunâtres ou violacées.

Cette amphophilie, leur nombre généralement très élevé, et leur très grande finesse suffisent à bien caractériser ces granulations. Ces caractères permettent aussi de les distinguer des granulations plus grosses qu'on trouve dans les lymphocytes comme Naegeli l'affirmait déjà avec autorité en 1925. Il écrivait alors : « Il semble qu'il s'agisse en réalité de granulations particulières » et il proposait de leur réserver le nom de « granulations monocytaires ». Naegeli a répété depuis qu'elles ne manquent jamais et que lorsqu'elles semblent faire défaut, il faut accuser une coloration imparfaite. En fait, avec d'autres auteurs qui les ont bien étudiées, on peut admettre que parfois, malgré d'excellentes colorations, on ne voit pas dans certains monocytes de granulations monocytaires, alors qu'elles sont très nettes dans les autres monocytes de la même préparation. Il faut alors adopter l'opinion de Laubry et Marchal qui écrivent : « Tantôt (les granulations) sont absentes, mais ce caractère ne suffit pas à nier la nature de certains monocytes. »

Avant d'envisager la nature de ces granulations, nous décrirons rapidement le deuxième type de granulations qu'on peut trouver dans les monocytes et qui sont, rappelons-le, celles qu'avaient décrites Michaelis et Wolf. Elles se présentent toujours très différemment et ne semblent avoir avec les premières aucune relation. Elles sont d'ailleurs très inconstantes et de nombreux monocytes en sont dépourvus. Quand elles existent, par contre, elles sont

toujours très nettes et se présentent sous l'aspect de grains beaucoup plus gros que les grains monocytaires, parfois plus gros que les granulations neutrophiles des polynucléaires. Ils sont colorés en rouge très vif, parfois très foncé, presque noir; les contours en sont très nets et assez souvent ils sont entourés d'un halo clair, paraissant, en quelque sorte, envacuolés. Ils sont toujours peu nombreux, un à cinq, parfois une dizaine, exceptionnellement davantage. Ils sont énucléables, contrairement aux granulations monocytaires et on peut les voir parfois exclus du corps cellulaire. Ces granulations semblent en tous points comparables aux granulations des lymphocytes et on peut les grouper sous le nom de « granulations azurophiles ». Elles ne sont donc spécifiques ni d'une variété cellulaire ni de l'autre et leur présence ou leur absence ne permet en rien d'affirmer la nature monocytaire ou lymphocytaire des cellules.

Quelle est la nature des granulations monocytaires?

Rappelons tout d'abord qu'à l'origine certains auteurs voulurent les confondre avec les granulations neutrophiles (Ehrlich, Schleip, Chrosrojeff, Herz, etc...); d'autres auteurs en firent des granulations pro-neutrophiles (Hinek, Klein); Turk en fit des granulations neutrophiles rudimentaires.

En 1915, Aubertin et Chabanier étudièrent « les granulations azurophiles des mononucléaires dans le sang normal et dans les leucémies », mais ils envisageaient sous ce nom les granulations non spécifiques

des monocytes. De même Jolly, pour qui ces dernières seraient à rapprocher des grains de sécrétion qu'on trouve dans un grand nombre de cellules mésenchymateuses.

En 1920, Bétancès a consacré des travaux à « l'étude de la granulation azurophile » mais il étudie sous ce nom les granulations de toutes les cellules mononuclées, « qu'elles soient teintées en rouge vif ou en violet rougeâtre par l'action des éosinates d'azur de bleu de méthylène ou qu'elles se présentent exceptionnellement sous l'aspect d'éléments grossiers, entourés ou non d'un halo clair ». L'auteur conclue à une identité de leur nature « puisqu'elles ont toujours une même et unique réaction chromatique, une même résistance à certains agents physiques et chimiques ». Et l'auteur précise plus loin : « Elles sont à l'ordinaire plus abondantes dans les monocytes, les cellules de Rieder, les promyélocytes et les mésolymphocytes ». Etudiant leurs variations d'une de ces cellules aux autres, l'auteur conclue qu'on peut les considérer comme « le produit d'une fonction cellulaire sécrétoire constante, mais non continue dans la même cellule, fonction accomplie par n'importe quelle variété morphologique et à n'importe quelle phase de son développement ». Cette fonction sécrétoire ferait la preuve de son intensité dans le nombre de granulations renfermées par le cytoplasme et elle permettrait d'affirmer que le rôle des cellules mononuclées du sang est non moins important que celui des polynucléaires « dans les phénomènes vitaux de

l'organisme : nutrition, résorption, défense, immunité ».

La nature chimique de ces granulations monocytaires a été étudiée par divers auteurs mais elle est demeurée, jusqu'à ce jour, indéterminée. La difficulté d'une telle étude résulte du fait que, contrairement aux granulations neutrophiles et éosinophiles qui sont énucléables des corps cellulaires et qu'on peut étudier isolément, celles des monocytes sont inséparables de la structure cytoplasmique. Il semblerait donc qu'elles font partie intégrante du cytoplasme dont elles représentent simplement certaines parties différenciées. On ne pourrait donc, contrairement aux affirmations de Bétancès, les considérer à proprement parler comme des grains de sécrétion du cytoplasme.

D'autres auteurs en ont fait des produits de digestion cellulaire de corps phagocytés, mais rien non plus ne permet d'affirmer cette hypothèse.

On a étudié aussi les variations de nombre et d'aspect des granulations suivant les différents états physiologiques et pathologiques des monocytes. Bétancès prétendait, en 1920, qu'on ne pouvait rien en conclure; mais Naegeli, en 1932, a montré que le nombre des granulations est bien moins élevé dans les monocytes jeunes et vieux et dans certaines affections, comme la maladie de Biermer et les anémies hypochromes. Il a montré aussi que lorsque ces dernières réagissent au fer, on voit aussitôt le nombre des granulations monocytaires augmenter. D'autre

part, elles peuvent perdre leur finesse et acquérir un aspect plus grossier ou s'agglutiner dans certains états toxiques et, en particulier, dans les cirrhoses du foie. Clerc les a trouvées particulièrement abondantes et volumineuses au cours des leucémies myéloïdes, « au point, précise cet auteur, que les mononucléaires ainsi chargés, en imposent pour de véritables basophiles ».

Une dernière propriété de ces granulations serait de donner la réaction des oxydases (synthèse du bleu indo-phénol, en particulier, comme l'a montré Nacgeli pour la première fois) et des peroxydases.

Cette étude fera l'objet du chapitre suivant.

OXYDASES ET PEROXYDASES

Depuis que Schultze, en 1909, a pour la première fois montré que les leucocytes de la série myéloïde, et plus spécialement les polynucléaires neutrophiles, donnaient la réaction des oxydases directes, de nombreuses recherches ont été entreprises et de nombreuses controverses sont nées au sujet de la même réaction et de celle des peroxydases chez les monocytes.

Rappelons tout d'abord brièvement le principe de ces réactions micro-chimiques complexes : dans l'une, qui est la réaction des oxydases directes, l'oxydation a lieu aux dépens de l'oxygène de l'air ou du milieu ambiant; dans l'autre, qui est la réaction des oxydases indirectes ou des peroxydases, l'oxydation se fait grâce à un peroxyde dont une molécule d'oxygène est mise en liberté.

De nombreuses techniques se sont proposées de réaliser ces deux variétés de réactions. Déjà, dans son mémoire, en 1930, Martinotti en rapportait soixante-six. En réalité, toutes n'ont pas la même valeur et ne donnent pas les mêmes résultats; et un certain nombre d'oppositions résultent du fait que

les auteurs ont employé des techniques différentes sans préciser lesquelles. R. Cook-Beck insiste avec raison sur ce point particulier.

Nous dirons tout d'abord quelques mots des principales techniques utilisées.

I. - RECHERCHE DES OXYDASES

A. — Technique de Schultze :

1. Fixation (15 minutes) dans :

Formol du commerce neutralisé.... 1 partie

Alcool absolu 1 partie

2. Coloration dans le mélange extemporané des deux solutions suivantes :

Solution A :

Naphtol 1 gr.

Sérum physiologique 100 cc.

Soude décinormale 1 cc.

Solution B :

Paradiméthylparaphénylènediamine base 1 gr.

Sérum physiologique 100 cc.

Une partie de la solution A est mélangée à 4 parties de la solution B. On filtre. La préparation est placée dans ce mélange pendant trois minutes.

3. Coloration dans la solution de Giemsa (de 1 à 6 heures).

4. Lavage à l'eau de source puis à l'eau distillée.

5. Montage au sirop d'Apathy.

B. — Technique précédente modifiée par Fiessinger et Mathieu :

1° Fixation comme précédemment;

2° Coloration par le mélange à parties égales des deux solutions suivantes préparées depuis dix jours :

Solution A :

Naphtol	1 gr.
Alcool absolu	30 gr.
Ammoniaque concentré	2 gouttes
Eau distillée	100 gr.

Solution B :

Paraphénylènediamine en solution aqueuse à 1 %.

Sous l'influence du ferment oxydant leucocytaire, on observe la formation par synthèse d'une substance bleue du groupe de l'indophénol qui apparaît dans le cytoplasme sous forme de petits grains bleus.

II. - RECHERCHE DES PEROXYDASES

La première méthode micro-chimique de recherche des peroxydases de leucocytes est due à Fishel, en 1910. N. Fiessinger et L. Roudowska, en 1912, réglèrent avec précision une autre méthode micro-chimique que Graham, en 1917, modifia légèrement. Plus récemment, des auteurs japonais introduisirent le sulfate de cuivre comme réactif. Cette dernière méthode est la plus utilisée aujourd'hui.

A. - Nous ne rappellerons pas la première méthode de Sato établie avec Sckiya et nous ne décrirons que la seconde méthode de Sato (qui ne diffère d'ailleurs qu'assez peu de la première), établie en 1934 en collaboration avec Suzuki et Shibata.

On prépare trois solutions :

Solution A :

Solution de sulfate de cuivre à 10 %.

Solution B :

Solution saturée de benzidine de Merck à laquelle on ajoute deux gouttes d'eau oxygénée à 3 % pour 100 cc. de la solution.

Solution C :

Solution aqueuse de safranine à 1 %.

Sur l'étalement de sang séché à l'air, on verse la solution A. Puis, sans laver, on ajoute quelques gouttes de solution C. On mélange. Après quatre à cinq minutes, on remplace ce liquide par le réactif B pendant une minute. On lave et on sèche.

B. - Cette méthode a été avantageusement modifiée par Mas y Magro, en 1936, qui, partant de la première méthode de Sato, opère comme suit :

1° Les frottis de sang encore humides sont fixés par des vapeurs de formol pendant 10 à 20 heures ou plus. On ne fixe pas par la chaleur.

2° On verse sur le frottis la solution A de sulfate de cuivre. Une à deux minutes. Sans laver, on verse ensuite la solution B de benzidine. Deux minutes.

3° On fixe les frottis desséchés à l'air par l'alcool méthylique pur (10 secondes).

4° On colore par la solution de Giemsa, selon la technique habituelle, pendant 8 à 10 minutes, qu'on substitue, par conséquent, à la coloration par la safranine.

Ce procédé de Mas y Magro a l'avantage de permettre l'observation des granulations peroxydasiques sur les cellules ayant la coloration typique de Giemsa.

A côté de ces méthodes, il en existe, comme nous l'avons dit plus haut, un très grand nombre d'autres. Mais, pour toutes, il faut observer certaines précautions sur lesquelles Fiessinger a insisté en 1932 et qu'il énonce ainsi :

1° On examinera des préparations de *sang étalées et séchées* par évaporation sans chauffage.

2° On doit connaître la sensibilité de ses réactifs et aussi les degrés de leur instabilité, car certains réactifs s'altèrent avec une remarquable rapidité à la lumière.

3° On opérera sur des *lames fixées* par des réactifs qui respectent les ferments oxydasiques des leucocytes et qui cependant font adhérer les cellules au porte-objets. Le meilleur fixateur est le formol alcoolique...

Les techniques étant ainsi posées, quels sont les résultats obtenus chez le monocyte normal? Schultze, au début, nous l'avons vu, ne trouve la réaction des oxydases positives qu'au niveau des éléments de la lignée myéloïde.

Mais, déjà en 1912, Fiessinger avec Roudowska fait observer qu'on peut cependant l'obtenir au niveau « de certains grands mononucléaires, où peut se manifester parfois une légère réaction ».

Fiessinger précise plus tard, avec P. Mathieu, son opinion en ces termes : « Les granulations oxydasiques des mononucléaires sont accidentelles et, en aucune façon, elles ne peuvent être comparées aux granulations constantes et régulières observées au niveau des leucocytes granuleux. »

Quant à la réaction des peroxydases, Fiessinger écrit en 1924 qu'il la trouve constamment négative au niveau des monocytes.

D'autres auteurs, cependant, signalent la présence de granulations oxydasiques au niveau des monocytes : Sapegnon, Martinotti, Bétancès, Loeel et Graham. Sabrazès les trouve plus abondantes dans les formes à noyaux multilobés, désignées à ce moment « formes de transition » ; mais il ajoute qu'elles sont moins serrées et moins nombreuses que celles des polynucléaires. Par contre, il note l'absence de réaction dans les monocytes à noyaux ronds. Popper, à Bucarest, les trouve également dans les monocytes mais moins nombreuses que dans les polynucléaires. Ces travaux sont confirmés par Schittenhelm et Erhardt en 1925 qui trouvent la réaction des oxydases faiblement positive (grains rares et petits) dans une partie seulement des monocytes. Par la suite, la majorité des auteurs adopte cette opinion (Büngeler, Schilling, Bloom, Merklen et Wolf, Saeman, Bürker, Baader, Katsunuma, Sternberg, Sato, Uyeyohanara, Pieraerts, Schulten, etc...).

Naegeli cependant, en 1932, fait connaître les résultats de ses recherches et affirme que la réaction

des oxydases est constamment positive au niveau des monocytes : « Il n'existe, écrit-il, qu'un à quatre pour cent de résultats négatifs. » Il s'élève avec force contre les auteurs qui prétendent établir une différence entre les résultats de la réaction chez les monocytes et chez les polynucléaires. Ces derniers, dit Naegeli, peuvent également, dans certains cas pathologiques, donner des résultats négatifs. Certes, les grains oxydasiques des monocytes sont plus fins que ceux des neutrophiles, mais cela tient à la taille plus fine des granulations monocytaires. Quant aux résultats négatifs de certains auteurs, ils sont dus, selon Naegeli, à des fautes de technique. Ajoutons que, pour Naegeli, cette identité entre les réactions oxydasiques et peroxydasiques des monocytes et des neutrophiles est un des facteurs qui plaident en faveur de l'origine myéloïde des monocytes.

Résumant ces diverses opinions, Hittmair, en 1933, écrit : « On trouve toutes les opinions, depuis l'affirmation que les granulations oxydasiques et peroxydasiques sont toujours aussi présentes que le ferment protéolytique, jusqu'à l'affirmation contraire selon laquelle le monocyte est toujours négatif à la réaction des oxydases. Quelques-uns la disent inconstante, labile, d'autres créée par une coloration trop poussée, d'autres exogène, conditionnée par la phagocytose. D'autres, propre seulement à certains types de monocytes et décelable seulement dans certaines parties de la cellule. D'autres, finalement, comme fondamentalement différente de toutes les autres

réactions oxydasiques par la finesse et la coloration des granulations. D'après les données de plusieurs auteurs, il y aurait 25, 40, 75 ou 95 % de monocytes donnant la réaction des oxydases. Ces différences sont dues probablement aux différents comportements des monocytes vis-à-vis de méthodes particulières. La coloration de Schilling donne une très forte réaction chez les granulocytes et leurs pré-stades, presque aucune chez les monocytes. Par contre, la synthèse du bleu indo-phénol aussi bien que la méthode des peroxydases de cuivre fait apparaître chez le monocyte une réaction nettement positive, à granulations fines et sans doute liées à la granulation azurophile. La réaction des peroxydases est maxima ou n'apparaît seulement qu'à l'encoche du noyau, c'est-à-dire au voisinage du noyau ».

La question en était là lorsque Mas y Magro a fait connaître, en 1936 et 1937, les résultats de ses recherches chez les monocytes. L'auteur a surtout étudié la réaction des peroxydases, en utilisant une méthode nouvelle que nous avons décrite plus haut. Cette méthode a permis de mettre en évidence deux aspects différents de réactions peroxydasiques chez le monocyte : un aspect granuleux et un aspect diffus. Par cette méthode — qui colore le protoplasma des polynucléaires et des monocytes en bleu-verdâtre diffus — les granulations peroxydasiques des polynucléaires apparaissent sous la forme de grains ronds, teintés en bleu plus ou moins foncé alors que celles

des monocytes sont presque toujours plus petites et assez souvent d'aspect poussiéreux; elles sont généralement plus foncées, quelquefois noires. Elles sont, comme l'avait signalé Hittmair, plus nombreuses au niveau de la concavité du noyau, plus rares, parsemées çà et là dans le reste du cytoplasme, « isolées ou groupées en diplocoques » (Mas y Magro). D'après les statistiques de l'auteur, 15 % des monocytes auraient plusieurs granules; 25 %, 35 à 40 granules; 30 %, 8 à 24 granules; 30 %, 2 à 7 granules. Au total, 86 % des monocytes humains auraient une réaction des peroxydases à forme granuleuse positive; 93 %, une réaction diffuse positive. On voit donc que ces chiffres rejoignent ceux de Naegeli et que, malgré les réserves de W. Schultz et E. Krüger (1938), on peut faire des réactions oxydasiques et peroxydasiques un caractère propre et quasi constant des monocytes. Ce caractère permet dans bien des cas de les différencier nettement des autres cellules mononuclées du sang, des lymphocytes en particulier.

Un autre objet de controverse a été de savoir quel était le substratum des réactions oxydasiques et peroxydasiques et si les granulations monocytaires en étaient ou non le support.

Rosenthal, en 1917, écrivait : « L'apparition de grains d'oxydases dans une cellule mononuclée est en rapport avec l'existence de granulations, sinon de granulations neutrophiles ou éosinophiles, du moins de grains azurophiles. »

Par la suite, d'autres auteurs affirmaient que les réactions des oxydases se produisaient bien au niveau des granulations leucocytaires, mais ils envisageaient essentiellement les granulations des polynucléaires (Schultze et Winckler, Loele, Graham et Miss Maud Manten, N. Fiessinger).

Bétancès, toutefois, s'appuyant sur les travaux de Martinotti, prétendit ensuite que les granulations oxydasiques étaient indépendantes des granulations leucocytaires. Sapegnon partageait cette opinion et l'appuyait sur trois arguments : 1° le nombre des deux espèces de granulations n'est pas le même ; 2° elles n'ont pas la même grosseur ; 3° leur distribution n'est pas uniforme.

N. Fiessinger, avec P. Mathieu, a répondu à ces arguments de la façon suivante :

1° La réaction des oxydases n'est pas due à une teinture mais à une précipitation. Il se produit, comme avec les imprégnations argentiques, une altération morphologique des éléments, causes de cette précipitation. Leur épaisseur augmente nettement.

2° Cette précipitation se produit non seulement au niveau des granulations, mais aussi à leur voisinage. On le voit très nettement soit lorsque la réaction est prolongée, soit lorsqu'elle est faite entre lame et lamelle, en présence du réactif lui-même. Cette précipitation avoisinante semble donc augmenter le nombre des grains colorés.

Ces causes d'erreur dépendent uniquement des détails techniques. Il faut que la réaction soit courte,

assez pour que les foyers d'oxydation s'entourent immédiatement de la réaction colorante, pas assez pour que cette réaction se produise à distance.

En 1932, Naegeli affirme que le principe même de la réaction des oxydases était la coloration des granulations leucocytaires (et monocytaires en particulier) et que la finesse de cette réaction chez le monocyte s'expliquait justement par la finesse de ses granulations. Et, de même qu'il existe un faible pourcentage de monocytes dépourvus de granulations, on observerait de même un pourcentage identique de monocytes à réaction des oxydases négative.

Tzanck, toutefois, remarque que, même dans les cas où l'on ne peut mettre en évidence de granulations dans le monocyte, « la réaction des peroxydases est habituellement positive ».

Pour Mas y Magro enfin, il ne fait aucun doute que ce sont bien les granulations monocytaires qui sont le support des réactions oxydasiques et peroxydasiques.

Rappelons encore que Sehrt et Goldman semblent avoir établi que la réaction des oxydases et celle des peroxydases ne seraient autre que la coloration des lipoides cytoplasmiques. Le fait, en tous cas, est admis par Naegeli.

D'autres auteurs ont cherché à établir la nature chimique de la peroxydase monocyttaire. Shiba, Abe et Suzuki, au Japon, ont montré qu'il s'agissait d'une hydroperoxydase analogue à la peroxydase du lait et

qu'elle est inhibée par le méthylglyoxal. Ces auteurs ont entrepris une série de recherches au sujet de ses variations au cours de certains états morbides et ils ont montré, en particulier, que la réaction des peroxydases diminue notablement au cours de l'avitaminose B.

De cette analyse, on peut conclure :

1° Les monocytes donnent incontestablement, dans la grande majorité des cas, une réaction des oxydases et des peroxydases positive. Les oxydases et les peroxydases sont constamment associées et localisées dans les mêmes régions de la cellule (M.-F. Jayle).

2° Ces réactions ont pour support les granulations monocytaires.

3° Leur recherche est quelquefois très délicate. « Elle exige des précautions et une observation très soigneuse, car les cellules à nombreuses granulations ne se trouvent qu'en proportion quelque peu restreinte. » (Mas y Magro.)

4° Leur détermination qualitative présente un intérêt diagnostique pour la différenciation histologique des monocytes et grands lymphocytes : ces derniers ne donnant jamais la réaction des oxydases et des peroxydases.

5° Leur détermination qualitative présente, dans certaines affections, un intérêt clinique.

FONCTION PHAGOCYTAIRE

COLORATIONS VITALES ET SUPRA-VITALES

FONCTION PHAGOCYTAIRE

Nous serons bref sur la fonction phagocytaire qui n'intéresse qu'indirectement la morphologie cellulaire du monocyte.

Cette fonction phagocytaire du monocyte est incontestable (Naegeli, Bloom, Schilling, Schulten, Tzanck, Chevallier, etc...). Dominici appelait les monocytes « hémomacrophages ».

On peut voir, en effet, à l'état vivant, les monocytes développer des processus pseudopodiques autour de corps étrangers, puis les phagocyter. On observe alors le passage des particules incluses, d'abord dans le hyaloplasme, puis dans le granuloplasme. Les *vacuoles* qu'on observe dans un certain nombre de cas seraient le témoignage de cette phagocytose. Schulten écrit : « Le monocyte est la seule cellule du sang qui parfois, même dans les cas normaux, montre des vacuoles, alors que dans toutes les

autres cellules, la vacuolisation est la traduction d'une altération plus profonde. »

Elles sont tantôt petites (Schilling, Hittmair), tantôt grosses (Laubry et Marchal, Chevallier). On les trouve près de la périphérie (Chevallier) ou près du noyau, au niveau de l'encoche nucléaire (Hittmair). Naegeli a été frappé par leur disposition presque constante au pourtour du noyau. « Je n'ai jamais rien vu de tel, écrit-il, dans aucun autre type cellulaire. »

A vrai dire, cette fonction phagocytaire se manifeste surtout expérimentalement et dans les processus morbides. Ainsi, dans les sangs rendus incoagulables et conservés à l'étuve, lors de la destruction des hématies, on peut voir les monocytes phagocyter ces dernières. Dans l'hémolyse provoquée expérimentalement par les venins de serpents ou certains corps méthémoglobinisants comme la toluène-diamine, on voit, dans le cytoplasme des monocytes, apparaître des débris hématiques. De même, lorsqu'on injecte « *in vivo* » des particules étrangères dans la circulation, les monocytes peuvent les phagocyter. C'est cette propriété qui a été utilisée pour les colorations vitales. Nous reviendrons, avec les formes morbides, sur les corps étrangers pathologiques qu'on peut retrouver dans le protoplasme monocyttaire.

Sur le mécanisme de la phagocytose lui-même et sur les mouvements des monocytes en général, il convient de citer les travaux de Carrel (1927). L'auteur a procédé à l'étude cinématographique des

monocytes normaux, en mouvement, de la poule. Les pseudopodes en aiguille apparaissent ainsi sous forme d' « appendices filiformes » implantés sur le bord de la cellule, tantôt rares, tantôt nombreux, doués d'une grande mobilité ondulante, les faisant ressembler à des algues. En se recourbant sur les lymphocytes voisins, ils les englobent et les attirent vers l'intérieur du cytoplasme.

L'étude du film pris à l'éclairage latéral révèle que ces flagelles ne sont, en réalité, que « les plis d'une membrane extrêmement mince, ondulant incessamment autour de la cellule ». L'auteur compare cette membrane à « un voile de soie, extrêmement mince, agité par le vent ». Elle est insérée sur le cytoplasme dont elle forme le prolongement et le bord périphérique. Elle est constituée de festons irréguliers, dont la forme change sans cesse et qui s'adaptent aux « anfractuosités du milieu ». Les lymphocytes phagocytés sont, non pas enveloppés par des pseudopodes mais « posés sur la membrane ondulante qui les enveloppe ensuite de ses plis ». Quand le monocyte est posé sur une lame de verre, la membrane ondulante s'arrondit et ses mouvements apparaissent sous forme « d'une ondulation régulière qui se propage du kinoplasme vers la périphérie et ressemble aux vagues d'une mer calme, s'allongeant régulièrement sur le sable ».

L'existence de cette membrane ondulante différencie bien le mode de propagation des monocytes de celui des lymphocytes « qui rampent comme des

petits vers » et de celui des polynucléaires aux mouvements amiboïdes.

COLORATIONS VITALES

Ce sont Aschoff et Kiyono qui, les premiers, ont mis en évidence le pouvoir phagocytaire des monocytes vis-à-vis de certaines substances injectées « *in vivo* » et la faculté qu'ont les monocytes d'emmagasiner ces substances dans leur cytoplasme. Les substances injectées sont multiples : le lithium-carmin, le bleu de toluidine, l'encre de Chine ont été surtout employés. On a rapproché cette faculté de la même faculté qu'ont les éléments histiocytaires et cette similitude fonctionnelle a permis aux auteurs qui l'ont mise en évidence de rapprocher ces deux variétés cellulaires l'une de l'autre et d'élaborer une théorie génétique bien plus qu'à déterminer un moyen de reconnaître les monocytes. (Aschoff et Kiyono, Nakanoï, Mori et Sakai, Hamazaki et Watanabe, Schittenhelm et Erhardt, Pieraerts, Mas y Magro, etc.)

Cette propriété d'emmagasinage vital a d'ailleurs été critiquée, sinon dans son existence, du moins quant aux conclusions qu'on en pouvait tirer d'un point de vue génétique. Naegeli, en particulier, a fait remarquer que cet emmagasinage n'apparaît que lorsqu'on injecte des doses importantes de substances colorantes et qu'on n'observe jamais d'emmagasinage exclusif des monocytes. On peut voir, avec les doses nécessaires pour injecter les monocytes, des

neutrophiles fixer également le colorant. Pachkis a fait observer que la fixation des substances colorantes s'observe davantage après splénectomie, et Hirschfeld et Sumi que l'emmagasinage aux doses qu'on est obligé d'injecter coïncide avec l'apparition de macrophages dans le sang. Certains auteurs (Simpson, Paschkis) ont enfin prétendu que les cellules qui emmagasinent ces substances ne sont pas des monocytes mais des histiocytes.

D'ailleurs, les auteurs qui ont étudié le phénomène ont noté son inconstance et sont même partis de là pour établir une différenciation embryogénique entre les divers monocytes. Ainsi Kiyono a distingué les monocytes histiocytaires qui fixent le lithium-carmin et les monocytes myéloïdes et lymphoïdes non carminophiles ; Uyeyonihara admet à peu près la même classification, les monocytes carminophiles ou histiocytaires représentent 80 % des monocytes. Mas y Magro, par injection intra-péritonéale de sodium-carmin, trouve 85 % de monocytes carminophiles et affirme, sur l'analyse des éléments cellulaires, qu'il ne s'agit pas là d'histiocytes.

Nous ne saurions, ici, insister sur cette question — sur laquelle nous revenons ailleurs. En fait, toutes ces constatations ont été établies au cours de monocytoses expérimentales (après injections répétées d'hydroxylamine, dans les expériences de Mas y Magro) et ne permettent peut-être pas d'en tirer des conclusions en ce qui concerne les monocytes habi-

tuels, ayant conservé leur physiologie normale, tels que ceux que nous envisageons ici.

On peut, en tous cas, affirmer que cette méthode ne peut servir à reconnaître les monocytes, mais qu'elle constitue, au contraire, un excellent moyen de diagnostic des histiocytes.

D'ailleurs, une méthode plus répandue à présent, plus simple et qui n'affecte en rien la physiologie normale des monocytes, est celle des colorations supra-vitales.

COLORATIONS SUPRA-VITALES

La méthode des colorations supra-vitales fut décrite pour la première fois par Miss Sabin, en 1921.

Rappelons-en brièvement la technique :

On prépare trois solutions :

1. Solution à 0,2 p. 100 de rouge-neutre dans l'alcool à 95°.

2. Solution à 0,2 p. 100 de vert janus dans l'alcool à 96°.

3. Alcool à 96°.

Extemporément, on prépare le mélange suivant :

Alcool à 96°	1 cc.
Solution de rouge-neutre	0,5 cc.
Solution de vert-janus	0,2 cc.

On couvre une lame du mélange colorant. On laisse sécher. Puis on y dépose une goutte de sang.

On recouvre d'une lamelle et on lute aussitôt à la paraffine ou à la vaseline. La préparation est alors placée à l'étuve à 37° pendant un quart d'heure. On examine, soit directement, soit à l'ultra-microscope. On peut ensuite reprendre sur la lamelle et en faire un frottis qu'on surcolorera par les procédés habituels (Tzanck et Dreyfus).

Regina Cook-Beck donne, pour le rouge-neutre, les proportions suivantes : 40, 50 ou 60 gouttes de rouge-neutre concentré pour 10 cc. d'alcool absolu. Elle obtient les meilleurs résultats avec la préparation contenant 60 gouttes. Dans certains cas, on peut être amené à augmenter la concentration jusqu'à 70 gouttes. Elle conseille également d'associer à la coloration supra-vitale la méthode de fixation habituelle. Enfin, elle fait remarquer qu'on peut lire la préparation cinq minutes environ après l'avoir faite et suivre au microscope l'apparition et le développement des éléments caractéristiques.

Résultats. — Miss Sabin avec Cunningham et Doan (1924) ont caractérisé de la façon suivante les résultats de la coloration supra-vitale chez le monocyte : On voit apparaître dans le cytoplasme des granulations rouge-neutre, de couleur typiquement « rouge saumoné ». Ces grains sont disposés en forme de rosette au niveau de l'encoche nucléaire. Par le vert Janus, les mitochondries apparaissent colorées en bleu, sous forme de petits bâtonnets, disposés à la périphérie de la rosette. Cette disposition si

particulière a permis aux auteurs de cette méthode d'établir un moyen de différenciation assez précis entre les monocytes et les grands lymphocytes dont les granulations rouge-neutre font généralement défaut et dont les mitochondries sont, d'ordinaire, nombreuses et disposées sans ordre dans le cytoplasme.

Cette méthode a été critiquée et sa valeur niée par plusieurs auteurs : Masugi, Hall, Bloom, Maximow, Lorentz, Seemann. En réalité, la plupart de ces auteurs ne se refusent pas à admettre que, dans certains cas, les résultats ne soient pas conformes à ceux énoncés plus haut, mais ils prétendent seulement que leur inconstance ne permet pas d'attribuer à cette méthode une valeur spécifique. Naegeli, de son côté, écrit : « Mes propres recherches ne me permettent pas non plus de considérer cette méthode comme décisive. »

D'autres auteurs, cependant, retrouvent les résultats de Doan, Cunningham et Sabin, tout en lui apportant quelques réserves. Ainsi, Pieraerts retrouve bien les granulations rouge-neutre sous forme de « sphérules, étroitement tassées les unes contre les autres », mais il ajoute que « leur disposition en rosette... lui paraît assez contingente ». Il ajoute qu'il n'est pas rare de rencontrer « des sphérules isolées, à distance de l'amas principal ». D'autres auteurs partagent la même opinion (Lawrence et Young, Mercer, etc.). Par contre, Dameshek, Sydenstricker et Phinizy, Bikowa, Foord, Parsons et Butt, Gledhill, Klumpp et Evans, Storti ont retrouvé la disposition

des granulations en rosette. Regina Cook-Beck également — et elle précise que les vacuoles de rouge-neutre situées près de la périphérie sont plus grandes. W. Schultz et E. Krüger aussi, qui ajoutent que la rosette existe dans les cellules au repos, alors que la disposition des grains « est plus diffuse dans les cellules en mouvement ».

La disposition des mitochondries à la périphérie de cette rosette nous paraît, par contre, bien moins constante. Presque tous les auteurs admettent qu'on les retrouve, en général, dans la cellule, mais disposées sans ordre et de façon très variable (R. Cook-Beck, Glanzmann, W. Schultz et E. Krüger, etc.).

Nous pensons que la méthode de Miss Sabin doit conserver toute sa valeur — mise à part la disposition des mitochondries — mais que ses résultats sont surtout constants dans les monocytes adultes et non altérés, alors que dans certaines formes jeunes ou morbides, elle donne, au contraire, des résultats variables : en particulier, l'absence de granulations rouge-neutre. Masugi, Glanzmann insistent sur ce point. Nous verrons, au diagnostic différentiel, les variations que la même méthode peut également donner chez les grands lymphocytes. Elle reste, toutefois, d'une pratique facile et l'intérêt de ses résultats reste certain dans un grand nombre de cas. Aschoff, encore récemment, a souligné la valeur de cette épreuve.

Nous ajouterons que Hirschfeld et Hittmair ont rapporté les résultats qu'ils ont obtenus par la méthode de coloration supra-vitale au bleu de crésyl brillant. Les monocytes apparaîtraient, par cette méthode, avec un noyau pâle, un cytoplasme abondamment parsemé d'une granulation dense et sombre ayant la forme de corpuscules oblongs et assez gros. Mais les résultats semblent sujets aux mêmes variations que ceux obtenus par le rouge-neutre et le vert-Janus (Lorentz, Glanzmann).

VARIÉTÉS MORPHOLOGIQUES

Il existe, à côté du monocyte adulte normal que nous avons envisagé jusqu'ici et dont la forme et la structure sont généralement assez semblables à elles-mêmes, des variétés nombreuses et souvent mal définies.

Certains auteurs, partant de considérations embryogéniques, ont étendu largement le cadre du monocyte dans lequel ils ont fait entrer un certain nombre d'autres cellules, les histiocytes en particulier. Nous en tenant à la morphologie, sans préjuger des théories génétiques, nous écarterons ici ces cellules, nous réservant de les décrire en quelques mots, au chapitre du diagnostic différentiel.

Selon son âge, le monocyte subit des modifications plus ou moins importantes qui ont permis de lui décrire une forme jeune et une forme vieille. Dans certains états morbides, on observe des formes plus ou moins atypiques. Nous les envisagerons particulièrement dans les affections où elles sont les plus nettes et les plus nombreuses : la leucémie à monocytes et l'angine à monocytes ou adéno-lymphoïdite aiguë bénigne.

LE MONOCYTE JEUNE

Les monocytes jeunes — que de nombreux auteurs appellent pré-monocytes — peuvent s'observer à l'état normal, mêlés sur une lame en proportions variables aux formes adultes et vieilles. Mais, dans d'autres cas, elles sont particulièrement abondantes; elles peuvent prédominer et présenter, avec les éléments adultes, des signes de morbidité. C'est ce qu'on observe souvent dans la leucémie à monocytes.

La *taille* du monocyte jeune est habituellement grande, plus grande que celle du monocyte adulte : 15 à 30 μ pour Tzanck, 15 à 40 μ pour Phinizy et Sydenstricker, 14 à 40 μ pour Klumpp et Evans.

Le *noyau* présente un certain nombre de caractères propres sur lesquels beaucoup d'auteurs ont insisté.

Il est généralement plus grand que celui du monocyte adulte (Sydenstricker et Phinizy, Foord, Parsons et Butt).

Parfois libre au milieu du protoplasme, il n'est pas rare de le trouver assez excentrique, adhérant en un point à la périphérie de la cellule où il semble parfois s'implanter par un large pédicule. Parfois même, d'aspect rectangulaire, il va d'un pôle cellulaire à l'autre, semblant partager le cytoplasme « en deux moitiés qui le flanquent de part et d'autre » (Tzanck, Dreyfus et Bessis).

Pour certains, sa forme est assez régulière, ronde ou ovalaire, peu encochée (Merklen et Wolf, Chevallier). Pour d'autres auteurs, au contraire, le noyau monocytaire jeune peut présenter la même polymorphie que le noyau adulte. Ainsi, pour Schilling, la membrane nucléaire est légèrement plissée et elle a tendance à la polymorphie. Pour Tzanck et ses collaborateurs, « parfois arrondi ou ovalaire, exceptionnellement régulier, il est de contours sinueux, volontiers coudé en un ou plusieurs points ». De même, Gittins et Hawksley écrivent que le noyau est « fortement encoché ». Pour Forkner, il est allongé, ondulé ou fortement encoché. Pour Whitby et Christie, il serait arrondi ou réniforme, mais, dans d'autres cas, divisé en trois ou quatre. Il ne semble pas, en tous cas, qu'on puisse faire de la régularité nucléaire un caractère propre du monocyte jeune.

Sa teinte est généralement très claire.

La structure chromatinienne est plus délicate que celle du monocyte adulte. Semblable à un « filet fin » pour Schilling, « plus fine et plus délicate » pour Hittmair. « Dans les formes jeunes, écrit Naegeli, les mailles sont plus fines et plus régulières ». Pour Foord et ses collaborateurs, « la chromatine est disposée en un très fin réseau spongieux ». « Les masses chromatinienues sont très fines », pour Chevallier. D'autres auteurs partagent la même opinion : Di Guglielmo, Lambin, Tzanck, etc... Il s'agit donc là d'un caractère constant et qui peut permettre de reconnaître le monocyte jeune. On voit, en effet, le plus

souvent, une surface nucléaire régulière, homogène où la chromatine ne se dispose jamais en amas, en blocs denses, mais où elle présente une charpente à peine marquée, estompée, toujours très fine.

Les nucléoles sont relativement plus nombreux et on les retrouve plus facilement que dans les formes adultes. Hittmair écrit : « Dans les cellules très jeunes, on trouve, au Giemsa, 2 à 4 corpuscules nucléolaires bleu clair. » Di Guglielmo note qu'il existe, dans ces formes jeunes, « de nombreux nucléoles ». D'autres auteurs les trouvent également : Chevallier, Lambin, Foord-Parsons et Butt, Gittins et Hawskley, Klumpp et Evans, etc... Seuls, Whitby et Christie n'en rencontrent pas dans ces formes jeunes.

Le *protoplasme* est souvent plus abondant que dans les formes adultes. Il présente des contours généralement irréguliers quoique nets. Il est souvent d'aspect visqueux, étalé, et on le voit pousser des sortes d'épérons anguleux ou même de véritables pseudopodes (Merklen et Wolf, Foord-Parsons et Butt, Whitby et Christie). Sa mobilité est nette sur les préparations fraîches. La structure du protoplasme se rapproche sensiblement de celle du monocyte adulte. Il se teinte en gris-bleu, quoique il soit généralement un peu plus basophile que le protoplasme des cellules mûres (Lambin, Chevallier, Sydenstricker et Phinizy). Pour Forkner et pour Tzanck et ses collaborateurs, il serait au contraire moins basophile. Il a fréquemment un aspect mat, parfois vitreux, un aspect de « verre dépoli » (Forkner).

Les granulations monocytaires sont trouvées plus ou moins constantes et plus ou moins modifiées selon les auteurs. Pour Naegeli, elles sont rares. Tzanck et ses collaborateurs écrivent : « On peut, mais ce fait est assez rare, y découvrir quelques granulations azurophiles. » Foord-Parsons et Butt insistent même sur leur absence complète dans les monocytes très jeunes, puis les voient apparaître au fur et à mesure du développement de la cellule, d'abord au pourtour du noyau. Sydenstricker et Phinizy, Klumpp et Evans partagent le même avis. Elles sont rares également pour Forkner. Pour Schilling, au contraire, elles sont aussi nombreuses et aussi fines que dans les formes adultes. Enfin, P. Chevallier les trouve nombreuses mais modifiées : « assez grosses et fortement colorées ». Et il ajoute : « Ceci semble le caractère principal de la jeunesse. » Nous croyons que cette dernière opinion répond à la réalité dans la majorité des cas et que, sur les lames riches en monocytes jeunes, on est en effet souvent frappé par la taille et la netteté des granulations monocytaires ; souvent nombreuses, en particulier dans la zone périnucléaire, elles peuvent, dans certains cas, sembler plus rares, mais il est vraisemblable qu'il s'agit alors d'éléments altérés.

Les monocytes jeunes sont doués du même pouvoir phagocytaire que les cellules mûres. Il n'est pas rare, selon Clough, d'y trouver des globules rouges ou leurs débris.

Les réactions des oxydases et des peroxydases ont été recherchées au niveau des monocytes jeunes. Pour Suzuki, il semble que la réaction des oxydases soit fortement positive dans les formes jeunes et qu'elle s'atténue, jusqu'à devenir négative au cours de l'évolution de la cellule. Mais cette opinion est loin d'être acceptée par tous. Foord-Parsons et Butt, résumant les travaux parus à ce sujet, écrivent : « Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que les cellules non adultes donnent des réactions des oxydases négatives ; seuls, Farlew et Lawrence (et il faut ajouter Suzuki et, depuis, Forkner) les ont trouvées positives. » Cette opinion nous paraît cependant trop absolue et nous pensons qu'il n'est pas exceptionnel d'obtenir des réactions positives au niveau des formes jeunes. Mas y Magro, qui a bien étudié la question, n'établit aucune distinction entre les monocytes de différents âges.

Enfin, par la méthode des colorations supra-vitales, les monocytes jeunes se comportent différemment des monocytes adultes. Cunningham et ses collaborateurs ont montré que, dans les formes jeunes, font défaut les granulations de rouge-neutre mais que, par contre, on retrouve des mitochondries colorées par le vert-Janus en grandes quantités et disposées sans ordre dans le protoplasme. Ces données ont été confirmées depuis par différents auteurs, tels que Masugi et Glanzmann.

En résumé, si l'existence de formes jeunes de monocytes est incontestable, leurs caractères sont assez

souvent difficiles à définir, en raison surtout de leur allure évolutive, de leur instabilité. D'autre part, les formes jeunes ont été surtout décrites au cours de certains processus morbides tels que les leucémies à monocytes et il est logique d'admettre que bien des auteurs ont ainsi étudié des formes plus ou moins anormales et altérées de monocytes jeunes.

On peut toutefois, dans la majorité des cas, leur attribuer les caractères distinctifs suivants : grande taille de la cellule et du noyau, noyau moins irrégulier, structure chromatinienne beaucoup plus fine, plus grande fréquence des nucléoles, granulations monocytaires plus grossières, parfois absentes, réactions des oxydases et des peroxydases moins constamment positives, absence de granulations de rouge-neutre, existence constante de mitochondries révélées par le vert-Janus. Nous verrons que ce sont là autant de caractères qui doivent créer des difficultés, parfois insurmontables, pour les distinguer des grands lymphocytes et qu'ils expliquent pourquoi on les a souvent confondus avec ces derniers dans le cadre aujourd'hui démembré des moyens et des grands mononucléaires.

Pour être complet, nous devrions réserver ici une place à la description de la cellule-souche de la série monocyttaire ou *monoblaste*. Nous avons dû y renoncer en raison des trop grandes divergences qui règnent encore à ce sujet. L'accord sur la morphologie du monoblaste ne pourra être fait que lorsque

sera bien établie l'origine exacte du monocyte. Or, on sait les divergences profondes qui séparent encore les diverses écoles. Ainsi, pour Naegeli et ses élèves, le monoblaste est confondu avec la cellule-souche de la série myéloïde ou myéloblaste ; pour les unicistes, comme Bloom et Maximow, il n'est pas différent de la cellule-souche lymphoïde ou lymphoblaste ; pour les partisans de l'origine réticulo-endothéliale, il est identique à la cellule conjonctive mobilisable et Tzanck, par exemple, fait de l'histiocyte la cellule-souche du monocyte qu'il appelle monoblaste. Certains auteurs, plus éclectiques, admettent qu'il existe plusieurs variétés de monocytes selon leur origine ; ainsi, Montgomery et Watkins décrivent un monocyte type Naegeli, dont la cellule-souche n'est autre que le myéloblaste et un monocyte type-Schilling dont la cellule-souche est une cellule réticulaire. Pour les partisans de l'origine réticulo-endothéliale, certains auteurs, avec Ferrata, distinguent encore plus avant et décrivent des monocytes endothéliaux et des monocytes réticulaires.

En bref, il s'agit moins pour le monoblaste d'une description morphologique que d'une discussion embryologique. Or, nous avons prévenu que nous désirions éliminer tout problème génétique de cette étude. Puisque nous renonçons jusqu'ici à prendre parti pour telle ou telle théorie, force nous est donc de renoncer à décrire la cellule-souche du monocyte.

Ajoutons cependant que les auteurs conviennent presque tous qu'il est impossible par la simple analyse des caractères morphologiques, d'affirmer si l'on est ou non en présence de monoblastes. C'est seulement le contexte hématologique, la présence ou non de monocytes en grande quantité, qui permettrait de décider si les cellules-souches rencontrées sont ou non des monoblastes. Les caractères qu'on leur a décrits n'ont rien de spécifique : ce sont, entre autres, les grandes dimensions, le noyau rond et régulier, la constance des nucléoles, l'absence de granulations.

LE MONOCYTE AGE

Dans un sang normal, on trouve, à côté de formes adultes et jeunes, des monocytes qui présentent des signes de vieillesse tout en ayant conservé une structure normale. Mais, dans la plupart des cas, il est bien difficile de dire si ces formes âgées, qui sont plus ou moins dégénérées, ne sont pas en réalité des monocytes altérés adultes. Nous en tenant jusqu'ici au monocyte normal, nous n'envisagerons, dans ce court paragraphe, que les formes qui ne présentent sûrement aucun caractère morbide. Or, dans ce cadre, il faut bien dire que les formes âgées ont été peu étudiées, ou, du moins, qu'on ne leur a attribué que peu de signes distinctifs.

Seules, en effet, sont assez caractéristiques du monocyte vieux, la forme et la structure du noyau. Nous

avons déjà indiqué, à propos du monocyte adulte, que la polymorphie nucléaire était généralement considérée comme un signe de sénescence. Naegeli, en particulier, a bien montré que les noyaux irréguliers et très lobés s'observaient de préférence dans les formes vieilles. Merklen et Wolf ont écrit, de leur côté, que le noyau, « d'abord rond et ovalaire, tend progressivement à l'incurvation réniforme et à la lobulation ». Nous avons dit, toutefois, que ce signe n'avait rien d'absolu (ainsi Naegeli ajoute : « on trouve aussi des vieilles cellules peu lobées ») et que les noyaux très découpés appartenaient surtout aux variétés pathologiques.

Un élément, par contre, est vraiment propre aux cellules âgées : c'est la structure chromatinienne. C'est Naegeli encore qui a, le premier, insisté sur le réseau chromatinien très spécial des monocytes âgés et nous avons vu que c'est sur ses caractères qu'il s'appuie en dernier ressort pour juger du degré d'évolution de la cellule.

On observe, en effet, dans les éléments âgés, « un réseau de basi-chromatine plus épais et plus grossier » (Naegeli), une charpente qui n'offre plus aucune finesse, aucune délicatesse mais dont les mailles sont larges et dont la coloration est plus intense, la couleur plus foncée et plus dense. Hittmair y insiste également, ainsi que Schulten qui fait observer que, néanmoins, la structure chromatinienne n'acquiert jamais la grossièreté de celle des neutrophiles et des lymphocytes.

Le protoplasme des éléments âgés n'offre rien de particulier. On peut noter, pourtant, en sa faveur, une vacuolisation souvent plus grande. Les granulations monocytaires existent, avec des caractères à peu près identiques à ceux des formes adultes. Toutefois, elles sont assez souvent moins nettes, mal colorées et moins nombreuses. Chevallier fait observer que les granulations « mal colorées ou non colorées dans les préparations usuelles autrement bien colorées » sont peut-être un signe de vieillesse.

Les réactions des oxydases et des peroxydases ne montrent pas de modifications. On retrouve, par les colorations supra-vitales, les granulations de rouge-neutre; par contre, Masugi a montré qu'au vert-Janus on n'obtenait que de rares mitochondries.

En résumé, tendance plus marquée du noyau à la lobulation, charpente chromatinienne plus grossière et plus épaisse, moindre netteté des granulations monocytaires et rareté des mitochondries au vert-Janus sont les caractères qui nous permettent de distinguer des formes vieilles de monocytes.

FORMES MORBIDES

Il existe, à côté des monocytes normaux que nous avons envisagés jusqu'ici, un grand nombre de variétés qui présentent à étudier des atypies morphologiques et structurales liées à des altérations cellulaires plus ou moins importantes et qu'on observe au cours

de certains processus morbides. Dans presque toutes les affections, on peut constater au niveau des monocytes, comme au niveau des autres leucocytes, des stigmates pathologiques. Naegeli, Hittmair et bien d'autres, ont depuis longtemps attiré l'attention sur ce point. Mais ils ont pu être particulièrement étudiés dans les maladies qui affectent spécialement la lignée monocyttaire et qui ont donné lieu à de nombreux travaux au cours de ces dernières années. Il s'agit, au premier chef, de la leucémie à monocytes, individualisée depuis la première observation de Reschad et Schilling, en 1913, et, en second lieu, de l'adéno-lymphoïdite aiguë bénigne (ou angine à monocytes, ou mononucléose infectieuse) dont P. Chevallier a donné le premier travail d'ensemble, en 1927.

Nous décrirons d'abord les caractères pathologiques en général, communs à de nombreuses affections, puis nous envisagerons plus particulièrement les altérations observées au cours de ces deux atteintes électives de la lignée monocyttaire.

Le *noyau* est généralement l'élément cellulaire qui offre les caractères pathologiques les plus nets: nous avons déjà dit que les noyaux très encochés, très lobulés, segmentés, sont souvent l'apanage des monocytes pathologiques. Hittmair signale qu'on peut observer, à côté de la lobulation plus importante, de véritables segmentations en deux du noyau et même des éclats nucléaires multiples. Pour Schilling, la segmentation et la forme en saucisson du noyau se voient surtout dans les conditions pathologiques.

Schulten décrit un « noyau irrégulièrement découpé avec des sommets capricieux, parfois anguleux et non arrondis ». Naegeli rapporte également que les noyaux sont « curieusement lobés », mais que, particulièrement dans la maladie de Biermer, les noyaux ont volontiers les caractères de ceux des formes jeunes. Tzanck et Dreyfus signalent également « la division en deux ou trois segments reliés par de minces tractus comme le noyau d'un polynucléaire ». D'autres auteurs signalent encore l'importante lobulation nucléaire : Di Guglielmo, P. Chevallier, etc...

La teinte du noyau est souvent très pâle et irrégulière.

La chromatine est souvent fragmentée, se présentant sous l'aspect de masses plus ou moins nombreuses, souvent arrondies, disposées sans ordre dans le noyau. Elles sont souvent denses, foncées. La structure réticulée s'atténue considérablement et parfois disparaît complètement pour faire place à une structure alvéolaire (Mas y Magro). Le noyau prend alors un aspect spongieux très caractéristique (Ferrata, Merklen et Wolf) ou encore « vacuolisé » (Schulten) ou « lacunaire » (Glanzmann).

Enfin, les nucléoles sont plus fréquemment trouvés. Chevallier note qu'on peut en observer un dans chaque lobe nucléaire.

Le *cytoplasme* a des contours fréquemment irréguliers, dentelés, onduleux, bourgeonnants. On peut voir souvent des éperons pseudopodiques ou même de véritables pseudopodes.

Il se teinte généralement mal et de façon irrégulière. Bien que toujours peu basophile, il présente des zones plus foncées et plus bleues, alternant avec des zones plus grises et plus pâles ou même incolores, vitreuses (Naegeli, Schulten, Di Guglielmo, etc.).

Les vacuoles sont plus nombreuses et souvent de grandes tailles (Naegeli). Ce dernier caractère serait, pour R. Cook-Beck, un signe certain de dégénérescence.

Les *granulations monocytaires* peuvent subir de grandes variations, « dans la taille, la distribution, le nombre, l'incertitude de leurs colorations » (R. Cook-Beck).

Naegeli signale qu'elles peuvent faire complètement défaut ou presque, comme dans l'agranulocytose, la maladie de Biermer, l'anémie secondaire (nous avons déjà signalé qu'elles réapparaissent lorsque cette dernière réagit au fer), alors que dans d'autres cas, elles ont un aspect plus grossier ou qu'elles peuvent s'agglutiner les unes aux autres — particulièrement dans les intoxications et les cirrhoses du foie.

Di Guglielmo note également que, dans certains cas, elles sont complètement absentes, alors que dans d'autres elles sont très nombreuses. Mas y Magro fait les mêmes constatations et indique qu'elles peuvent être hypertrophiques et fortement colorées en rouge-pourpre foncé. Clerc note leur abondance et leurs grandes dimensions dans les leucémies myéloïdes. Schulten note également qu'elles sont souvent invi-

sibles et parfois groupées en petites colonies. Parfois, au contraire, elles sont rares mais distinctes. Merklen et Wolf, ainsi que d'autres auteurs, ont aussi insisté sur leur irrégularité.

Nous avons déjà signalé que la *fonction phagocytaire* est surtout développée chez les cellules pathologiques. C'est chez elles, en effet, que l'on peut voir la fonction macrophagique s'exercer activement, les monocytes pouvant alors apparaître plus ou moins bourrés de divers débris cellulaires.

Naegeli, Sabrazès et d'autres auteurs ont insisté sur l'érythrophagie des monocytes. Erich Meyer l'a signalée dans l'hémoglobinurie. Elle a été notée également dans l'anémie pernicieuse progressive, dans les anémies hémolytiques, dans la tuberculose aiguë avec anémie grave et myélocytose, dans les empoisonnements par les champignons, par l'extrait éthéré de fougère mâle.

Sabrazès décrit ces monocytes érythrophages avec leur « noyau rapetissé et refoulé vers la périphérie de la cellule qui est remplie d'hématies rétractées, fractionnées, de teinte oscillant du rose au vert-brunâtre par le May-Giemsa, hématies qui sont peu à peu cytolysées et réduites à des pigments.

La lymphocytophagie par les monocytes a été observée par Sabrazès dans des leucémies lymphatiques subaiguës au niveau des organes hémato-poïétiques. Mercer a vu le même phénomène dans le sang au cours de leucémies à monocytes.

Dans le paludisme, surtout chronique, il est fréquent d'observer l'inclusion de pigment mélanique, libéré par les plasmodes lors de leur destruction (Naegeli, Schilling, Dominici, Schulten, Sabrazès, Tzanck et Dreyfus, etc.). Ces monocytes mélanifères ont, selon Sabrazès, une valeur séméiologique considérable, dans les cas de paludisme larvé. Dans des mélanosarcomes, Liebman a vu aussi des monocytes chargés de pigments mélaniques.

Dans les diverses septicémies, également, on peut noter une phagocytose importante. Bien que Naegeli n'ait presque jamais observé de bactéries phagocytées, Bétancès a insisté sur l'englobement de substances les plus variées, telles que débris cellulaires, bacilles de Koch, poussières minérales (dans l'anthraxose). Les monocytes sont également « vecteurs et destructeurs de protozoaires ». Dans les Leishmanioses, on observe dans les monocytes, des corps de Donovan-Leishmann phagocytés.

L'abondance et les grandes dimensions des vacuoles signalées plus haut — et souvent chargées de substances graisseuses mises en évidence par le Soudan III — seraient les témoins de cette phagocytose active.

Notons enfin, pour achever de caractériser ces monocytes pathologiques, que la recherche des oxydases et des peroxydases et les colorations supra-vitales donnent des résultats sensiblement identiques à ceux des monocytes normaux. On doit même préciser que bien des recherches ont plutôt été faites dans les cas

pathologiques que dans les sangs normaux. C'est qu'en effet, ces deux ordres d'examens offrent infiniment plus d'intérêt dans les premiers cas que dans les seconds. Et c'est seulement grâce à eux et à leurs résultats positifs que des monocytes atypiques peuvent être souvent identifiés et distingués d'aspects cellulaires approchants.

En résumé, la lobulation importante et même la segmentation du noyau, son aspect spongieux et lacunaire, les grosses mottes chromatiniennes disposées sans ordre, l'irrégularité du contour cellulaire et de la coloration cytoplasmatique, le grand nombre d'inclusions phagocytées et des vacuoles sont les caractères principaux des monocytes altérés et morbides.

Nous analyserons à présent les caractères monocytaires de la *leucémie à monocytes*.

Le noyau peut présenter toutes les formes. Reschad et Schilling, dans leur observation princeps, indiquent qu'il est rond ou polymorphe ; dans la seconde observation, de Fleischmann, le noyau est fortement lobé et offre tous les degrés de courbures et d'encoches. Bingel, Wyschegorodzewa, Dubinskaja et Baltaschuk, Foord-Parsons et Butt, Gittins et Hawskley, Forkner, Gledhill, Whitby et Christie, Mercer, Klumpp et Evans, Di Guglielmo, Regina Cook-Beck insistent aussi sur la grande variété morphologique des noyaux, tantôt ronds ou ovales, tantôt polycycliques et déchiquetés. Wyschegorodzewa

signale une lobulation presque aussi nette que celle des polynucléaires et Klumpp et Evans, dans leur observation VI, signalent des noyaux ayant jusqu'à 20 lobules, réunis par de fins ponts et présentant une disposition en grappe.

Pour Schwirtschweskaja, Dameshek, Osgood-Lyght, Merklen et Wolf, Bykowa, au contraire, le noyau est le plus souvent régulier, arrondi ou ovalaire et rarement lobé.

La structure du noyau est variable: tantôt finement réticulée, tantôt grossière, la chromatine étant alors disposée en taches épaisses (Bock-Wiede, Sydenstricker et Phinisy, Osgood-Lyght, Forkner, Mercer, Klumpp-Evans, etc.). Sydenstricker et Phinisy signalent, en outre un épaissement net de la chromatine à la périphérie. L'irrégularité de structure et l'aspect spongieux sont notés par Schwirtschweskaja, Dameshek, Mercer, Regina Cook-Beck et d'autres.

Certains auteurs insistent sur la grandeur du noyau et sa position excentrique.

La présence de nucléoles est signalée par la plupart des auteurs, à l'exception de Gledhill et de Whitby-Christie.

Le *cytoplasme* présente tantôt l'aspect normal, tantôt un aspect anormal. Généralement faiblement basophile, Bock et Wiede signalent qu'il peut être fortement basophile. Schwirtschweskaja, au contraire, note que dans les plus grandes cellules, il est « presque incolore, dense et mat ». Son aspect « de verre dépoli » est signalé par Forkner, Klumpp et

Evans, R. Cook-Beck ; son aspect clair, bleu-rosâtre, mat, hyaliniforme » par Gledhill.

Les contours irréguliers paraissent à peu près constants et, depuis Reschad et Shilling, toutes les observations insistent sur les prolongements protoplasmiques, parfois rubannés (Glédhill), sur les éperons pseudopodiques en « pattes d'araignée » (Laurence et Young) ou en dents de scie (Klumpp et Evans), ou, plus souvent encore, sur les véritables pseudopodes. Ces pseudopodes nombreux sont en rapport avec une grande mobilité cellulaire sur laquelle ont insisté particulièrement Laurence et Young et Mercer.

Les granulations monocytaires sont retrouvées par la grande majorité des auteurs. Elles ont parfois leur aspect normal, fines et nombreuses (Reschad-Schilling, Fleischmann, Bingel, Bock et Wiede), mais, si on peut les retrouver ainsi dans quelques monocytes, le plus souvent elles subissent des modifications. Elles sont habituellement peu nombreuses, plus rares que normalement, avec leur finesse caractéristique (Schwirtschweskajja, Sydenstricker et Phinizy, Osgood-Lyght, Kumpp-Evans, Merklen et Wolf) ou rares et grossières, mais plus colorées que normalement (Dameshek, Foord-Parsons et Butt, R. Cook-Beck). Il semble que le groupement des granulations autour du noyau et la distinction nette de deux zones, périphérique et hyaline d'une part, centrale et granuleuse d'autre part (que nous avons décrite à propos du monocyte normal), soit particulièrement facile à mettre en évidence dans les monocytes de la

leucémie à monocytes. Ainsi, Di Guglielmo décrit avec précision ces deux zones et conclut ainsi : « Cette particularité de double zone chromatique du protoplasme est absente dans les monocytes communs et doit être considérée comme caractéristique des cellules de la leucémie à monocytes. » En fait, quoique peut-être moins net, ce phénomène existe dans les monocytes normaux, et P. Chevallier nous a fait remarquer qu'il a décrit ces deux zones dans des monocytes normaux ou n'appartenant jamais à des leucémies à monocytes. Dameshek, Foord et ses collaborateurs, Gledhill, R. Cook-Beck ont insisté également sur la netteté de la différenciation du cytoplasme en deux zones.

Des éléments spéciaux ont été trouvés par divers auteurs dans le cytoplasme monocyttaire des leucémies à monocytes. Il s'agit des *corpuscules d'Auer* (Sydenstricker et Phinizy, Forkner, Mercer, Klumpp, Evans). Ils apparaissent sous la forme de petits éléments arrondis, intra-cellulaires, uniques, rarement deux ou davantage. On les trouve également dans les préparations non colorées. Ainsi que l'écrit W. Schultz et Krüger, « ils sont donc préformés. Il est certain qu'il ne s'agit pas là de micro-organismes ; ils ne sont pas non plus, quant à leur coloration, analogues aux granulations azurophiles. » A vrai dire, ils ne sont pas propres aux leucémies à monocytes et on les a signalés également dans des leucémies à monoblastes, et Downey et Statney les ont vus aussi dans la mononucléose infectieuse. Signalons

enfin qu'Arneth considère les cellules contenant des corpuscules d'Auer comme étant des lymphocytes.

La fonction phagocytaire des monocytes s'exerce dans la leucémie à monocytes avec la netteté que nous avons décrite à propos des monocytes pathologiques en général. Plusieurs auteurs ont vu, dans le cytoplasme monocyttaire, des globules rouges ou leurs débris, des fragments cellulaires divers, des staphylocoques (dans l'observation de Wyschegorodzewa). Seul, Di Guglielmo écrit qu'il n'y a jamais de phagocytose.

Les *réactions des oxydases et des peroxydases* sont trouvées positives par plusieurs auteurs (dans 67 % des monocytes dans l'observation de Sydenstricker et Phinizy). Par contre, de nombreux autres les trouvent le plus souvent ou même constamment négatives (Wyschegorodzewa, Bock et Wiede, Dameshek, Dubinskaja-Baltaschuk, etc.). Mais, comme R. Cook-Beck l'a fait remarquer, les techniques employées par ces différents auteurs — et qui ne sont pas indiquées — ne sont peut-être pas à l'abri de toute critique.

Enfin, la très grande majorité des auteurs ont insisté sur la constance et la valeur des résultats positifs obtenus par les *méthodes supra-vitales* de Cunningham, Sabin et Doan. C'est, dans bien des cas, sur l'existence de la collerette de granulations rouge-neutre et des mitochondries colorées par le vert-Janus qu'ils ont pu identifier avec certitude les monocytes et poser le diagnostic de leucémie à monocytes.

Pour nous résumer, il existe dans la leucémie à monocytes toutes les variétés de monocytes. Dans bien des cas, on retrouve un certain nombre d'éléments ayant tous les caractères des monocytes adultes normaux. Beaucoup sont des cellules jeunes, d'autres des cellules âgées. Enfin, les dernières, dont la proportion varie d'un cas à l'autre et selon la période évolutive de l'affection, sont des cellules altérées. Cette altération peut présenter tous les degrés jusqu'à la dégénérescence complète.

C'est en se basant sur les caractères du noyau, l'existence des granulations monocytaires, en s'aidant de la recherche des oxydases et des peroxydases et des colorations supra-vitales, qu'on parviendra, dans les cas difficiles, à identifier les monocytes.

Toujours dans le cadre des leucémies, il nous faut signaler certaines cellules, que G. Lion et J. Pernet ont décrites en 1927 sous le nom de « *mononucléaires clairs* ». En réalité, les auteurs reprennent sous ce nom les mêmes cellules que Hayem et Lion avaient déjà signalées en 1900. Lion et Pernet, à propos de plusieurs cas de leucémies à mononucléaires clairs, donnent de ces cellules la description suivante :

« La taille en est assez variée... les plus petits mesurent 8,1 μ et les plus grands 16,2 μ . Il est tout à fait exceptionnel d'en rencontrer qui atteignent 19 μ ...

La forme, quelle que soit la taille, est plus ou moins régulièrement arrondie quand l'élément n'a pas été déformé par la baguette de verre ayant servi à l'étalement ou par la pression des éléments voisins.

Le noyau a fort peu d'affinités pour les matières colorantes anciennement utilisées. Il offre, lorsqu'il a été soumis à l'action de l'hématéine par exemple, une teinte d'un bleu pâle uniforme ou inégale, plus sombre en un ou plusieurs points et comme nuageux. Avec le May-Grünwald... il reste très pâle et peu distinct. Le Giemsa... et le polyéosinate... intensifient notablement sa coloration et en permettent une étude plus poussée.

Il apparaît volumineux, plus ou moins excentrique, entouré de tous côtés par un anneau de protoplasme ou débordé par ce dernier sur une partie seulement de sa périphérie.

Il est de forme généralement ronde ou ovalaire, là où il n'est pas déformé artificiellement. Le contour en est régulier, ou plus souvent peut-être irrégulier, comme onduleux. Rarement, il présente une petite encoche, ou même, cette disposition s'exagérant, il prend l'aspect d'un fer à cheval.

La coloration par le polyéosinate en est d'un bleu violet, tirant parfois sur le violet rouge.

La chromatine y est distribuée sous forme de traînées plus ou moins épaisses et irrégulières, circonscrivant des espaces plus clairs ; elle n'est jamais agglomérée en une masse uniforme comme dans les lymphocytes, et là est sans doute la faiblesse de la coloration. Jamais on n'y découvre le moindre nucléole.

Le protoplasme en est plus ou moins abondant. Dans les cellules les plus volumineuses et les mieux

fixées, soit qu'il en entoure le noyau d'un anneau complet, soit qu'il ne déborde ce dernier sur une partie seulement de son contour, il présente une surface assez considérable (épaisseur de $6\ \mu$ à $6,2\ \mu$).

Sur d'autres éléments, la bande protoplasmique entourant complètement le noyau ou ne débordant qu'une partie de son contour est plus ou moins réduite et l'on trouve tous les intermédiaires jusqu'au stade où elle n'est plus représentée que par un anneau étroit, rarement complet, le noyau constituant à lui seul, la presque totalité de la cellule.

Quelle qu'en soit la surface, le protoplasme, sur des éléments bien fixés, apparaît clair, translucide, complètement incolore après l'action des différents colorants, et en particulier du bleu de méthylène.

Avec mon élève, le docteur Crétin, nous avons pu nous rendre compte que cette résistance aux colorants et tout particulièrement au polyéosinate de bleu de méthylène, était constante et ne cédait pas à une surcoloration prolongée pendant plusieurs heures.

Lorsque les mononucléaires sont moins bien fixés ou lorsqu'ils ont subi un certain degré d'altération, le protoplasme a des contours moins réguliers; il présente un aspect légèrement grenu ou vacuolaire et se trouve alors comme imbibé de la périphérie vers le centre par la matière colorante, sous forme d'une teinte bleuâtre très pâle, très inférieure à celle des noyaux et qui s'éteint avant d'arriver au centre, laissant un large espace clair périnucléaire.

Dans le protoplasme... on ne voit, le plus souvent, aucune granulation.

Dans 1 à 2,7 % seulement des éléments... on trouve des granulations azurophiles, ordinairement peu nombreuses. Jamais on ne rencontre de granulations neutrophiles ni basophiles. »

L'analyse de ces caractères, ceux du noyau en particulier (irrégularité des contours et disposition des amas chromatinien), la teinte pâle du protoplasme, montre qu'il s'agit, selon toute vraisemblance, de monocytes.

Merklen et Wolf ont d'ailleurs écrit à ce sujet : « En les relisant... on voit que les images cellulaires qui sont décrites avec une précision et une netteté de détails qui ne laissent pas de doute sur leur véritable nature. Il est facile de se convaincre qu'il s'agissait de monocytes. »

Laubry et Marchal, P. Chevallier partagent la même opinion.

Ce qui a frappé particulièrement Lion et Pernet, c'est la teinte claire et la transparence du protoplasme. Cet aspect, en réalité, est loin d'être exceptionnel. Il représente seulement un aspect altéré du protoplasme monocyttaire normal. Quant à l'absence de granulations, nous avons vu qu'elle est relativement fréquente dans les cas pathologiques, et particulièrement au cours des leucémies. D'ailleurs, le fait que certaines cellules en contenaient (assez grosses et rares) nous conduit à penser qu'une colo-

ration plus poussée aurait peut-être permis d'en déceler dans un plus grand nombre.

On doit retenir en tous cas la description de Lion et Pernet comme un témoignage de l'altération parfois très profonde du cytoplasme monocytaire et une preuve de la difficulté d'en faire alors le diagnostic.

L'étude des monocytes dans la *lymphoadénoïdite aiguë bénigne* est plus complexe. Elle mériterait de faire l'objet d'une étude plus approfondie et nous ne ferons ici qu'indiquer sommairement les problèmes qu'elle soulève.

Les auteurs qui se sont occupés de la question sont d'accord pour admettre qu'il est des cas faciles et même évidents où la formule sanguine est riche en monocytes typiques. Ces cas se distinguent aisément des formes de mononucléose infectieuse à lymphocytes typiques (angines à lymphocytes des auteurs allemands) (Glanzmann, W. Schultz et Mirisch, H. Lehdorff et E. Schwarz, etc.). Mais ces mêmes auteurs indiquent que, dans d'autres cas, il est impossible d'établir de distinction nette entre les deux variétés cellulaires. Ainsi, Lehdorff et Schwarz signalent que le protoplasme de certains monocytes acquiert l'homogénéité, la nette basophilie, l'état agranuleux propres au protoplasme lymphocytaire et que, d'ailleurs, il existe des formes intermédiaires entre les deux espèces cellulaires. Ce qui ne résout pas la question, puisqu'il n'a pas été démontré jusqu'ici que

les lymphocytes peuvent se transformer en monocytes ou réciproquement. De même, W. Schultz et Mirisch indiquent que les angines à monocytes typiques offrent un tableau sanguin très proche de celui des angines à lymphocytes et qu'il est possible, au fond, de ne considérer les premières que comme une variété des secondes. Enfin, Glanzmann signale qu'au cours de certaines adénolymphoïdites aiguës bénignes, il a vu des monocytes, jusque-là typiques, perdre progressivement leurs caractères et se rapprocher de la morphologie lymphocytaire.

Voyons à présent quels sont les principaux caractères des monocytes atypiques rencontrés au cours de cette affection.

Un grand nombre d'entre eux répondent à la description des monocytes jeunes, d'autres à celle des monocytes âgés et altérés.

Le noyau est grand, arrondi ou légèrement encoché au début, puis on observe plus tard de nombreuses formes plissées et ondulées irrégulièrement (Hopmann). Glanzmann insiste également sur les formes tout à fait anormales de noyau, « en selles ». Le noyau est parfois très excentrique, pouvant atteindre, en certains points, la périphérie cellulaire, « et même la dépasser ». On rencontre parfois des noyaux en pycnose (Hopmann), voire des formes où la mitose est accomplie et où on voit deux noyaux nettement séparés (Glanzmann).

La chromatine offre souvent une charpente très fine, beaucoup plus fine que normalement. Glanz-

mann note qu'elle traverse parfois le noyau sous la forme d'une fine trame. Celle-ci est parfois inapparente et le noyau apparaît coloré de façon homogène, très clair, en bleu ou en violet.

Le protoplasme de ces cellules atypiques est généralement abondant. La basophilie est parfois très légère et donne au cytoplasme un aspect vitreux et délicat. Plus souvent, la basophilie est au contraire plus marquée que normalement et imprime au cytoplasme une coloration gris-bleu plus ou moins foncée (Hopmann) ; parfois même, le cytoplasme est d'un bleu « aussi profond, écrit Glanzmann, que celui des plasmazellen ». De telles cellules sont reproduites avec netteté dans le travail de Baldrige, Rohner et Hansmann.

Les granulations monocytaires sont presque toujours rares, tantôt fines, poussiéreuses, tantôt agglomérées et d'apparence plus grossière. Mais il n'est pas rare qu'elles fassent complètement défaut.

Ce sont de telles cellules — à grand noyau et fine charpente chromatinienne, à protoplasme basophile non granuleux — que Herz a trouvées dans la proportion de 50 % dans 1 cas et qu'il a prises pour des myéloblastes. W. Schultz et Mirisch, s'appuyant sur cette observation, ont individualisé une troisième variété de mononucléose infectieuse qu'ils ont appelée « angine à myéloblastes ». Il semble bien qu'il s'agissait là, en réalité, de formes atypiques de monocytes. Telle est, en tous cas, l'opinion de Glanzmann, qui fait de ces cellules des formes métapla-

siques de monocytes. Il faut avouer, toutefois, qu'en l'absence de monocytes typiques sur la lame de sang, il peut être impossible de classer ces cellules avec certitude.

La réaction des oxydases et celle des peroxydases sont positives, partiellement et faiblement pour Hopmann, constamment, quoique légèrement, pour Baader.

Enfin, les colorations supra-vitales ont donné des résultats tantôt conformes à la normale, tantôt atypiques. Il faut insister surtout sur l'inconstance de la collerette de granulations rouge-neutre. Mais Lorentz a fait observer que ce phénomène est assez habituel aux monocytes jeunes — et l'on sait qu'ils sont nombreux dans les angines à monocytes. Ce fait, néanmoins, nous prive d'une épreuve utile pour le diagnostic hématologique de l'affection.

Il resterait encore à décrire, parmi les variétés morphologiques des monocytes, et selon certains auteurs, des variétés histioïdes et endothélioïdes.

Ce qu'on décrit en réalité sous le nom de *monocyte histioïde* nous paraît être, dans la plupart des cas, de véritables « histiocytes du sang circulant », tels que les ont décrits Aschoff et Kiyono. Nous avons déjà dit, d'ailleurs, que certains auteurs admettent que ces histiocytes du sang circulant ne seraient rien d'autre que de vrais monocytes, dont ils représenteraient seulement les formes jeunes (Mas y Magro, Tzanck et B. Dreyfus, etc.). Aussi décrirons-nous ces

histiocytes au chapitre du diagnostic différentiel. Notons cependant que dans les cas où l'on peut véritablement parler « d'aspect histioïde », il s'agit de monocytes assez grands (20 à 25 μ), à protoplasme faiblement basophile, pauvre en granulations monocytaires, sans vacuoles. Le noyau est grand, assez régulier, rond ou ovalaire. Sa chromatine est très fine, disposée en mailles délicates, réalisant une structure réticulée. Il contient un ou plusieurs nucléoles. En bref, il s'agit là des caractères que nous avons déjà décrits et attribués aux monocytes jeunes ou prémonocytes.

D'autres fois, on parle de *variétés endothélioïdes*. Le même problème se pose à leur sujet et il nous paraît qu'on a décrit, en général, sous ce nom, de véritables cellules endothéliales. Nous ne les décrirons donc pas non plus ici. On peut, toutefois, dans certains états pathologiques (paludisme) et au cours de certaines monocytoses expérimentales (par la neurovaccine selon Cattaneo), observer des monocytes d'aspect endothélioïde sur lesquels ont insisté, avant Cattaneo, d'autres auteurs, surtout italiens (Ferrata et Negreiros, Rinaldi, Fontana, Capocaccia, Di Guglielmo, Manai Andrea, etc.). Il s'agirait de cellules de 15 à 20 μ de diamètre, parfois arrondies ou ovalaires, souvent irrégulières, avec des pseudopodes, parfois fusiformes, à cytoplasme abondant, gris-bleu clair, souvent transparent, possédant des granulations très fines et peu nombreuses ; un noyau rond ou ovalaire ou très irrégulier, possédant une struc-

ture réticulaire très lâche, spongieuse. Il ne s'agit là, au fond, que d'un aspect un peu particulier de monocytes morbides et altérés.

Nous envisagerons au diagnostic différentiel le cas des *cellules de Rieder*. Il nous faut, toutefois, signaler ici que depuis Anau, Lambin et d'autres auteurs ont attiré l'attention sur la nature monocytaire certaine de soi-disant cellules de Rieder. Il ne s'agirait là, en effet, que d'un aspect assez fréquent de monocytes où le noyau présente une irrégularité particulièrement frappante de ses contours. Comme l'a écrit justement Lambin, « seuls les étranges contours nucléaires distinguent ces cellules des monocytes, car les dimensions cellulaires, la légère basophilie protoplasmique, les granulations azurophiles, la structure du noyau sont identiques dans les deux variétés d'éléments. Tous les intermédiaires existent, du reste, entre les cellules à noyau très polymorphe et les monocytes du type « forme de transition » à noyau incurvé en fer à cheval. » Et l'auteur conclut : « Il est certain, à notre avis, que les cellules de Rieder de ce... groupe doivent être considérées comme de simples monocytes à noyau polymorphe. »

On pourrait, en somme, si l'on désire tout de même — comme le veut Pittaluga — considérer les cellules de Rieder comme une espèce cellulaire autonome, parler d'une *variété riedériforme* des monocytes.

Pour en terminer avec les variétés morphologiques des monocytes, nous dirons quelques mots des *plaques réticulées*. On sait qu'il est fréquent d'observer, dans certains sangs morbides, des débris cytoplasmiques. Ils se présentent sous l'aspect de voiles, à contours irréguliers et déchiquetés où l'on voit une fine trame, plus ou moins basophile, dont les mailles sont séparées par des intervalles transparents. Parfois existent des granulations azurophiles disséminées sur ce voile ou à distance, mais jamais on ne voit de véritables grains monocytaires. Certains auteurs, comme Lion, ont voulu rattacher ces plaques réticulées aux monocytes et en faire des débris monocytaires, des monocytes très altérés. Il est vraisemblable qu'il en est ainsi dans certains cas où la lame montre l'existence de nombreux monocytes altérés ou non, mais sûrement identifiables. Dans les autres cas, nous pensons que rien n'autorise à l'affirmer. D'autres cellules sanguines, comme les lymphocytes, peuvent sans doute, lorsqu'elles sont très altérées, réaliser des aspects identiques. Nous croyons donc qu'il est préférable de ranger ces cellules sous la rubrique des Plaques réticulées, sans préjuger de leur nature exacte.

ANATOMIE COMPARÉE

Le monocyte, tel que nous l'avons décrit jusqu'ici chez l'homme, se retrouve aux divers échelons du règne animal.

Chez les vertébrés, on observe même, en général, « une parfaite identité des détails morphologiques ». (Pieraerts).

Les monocytes des *mammifères* ont été surtout étudiés. On les a observés et décrits chez les animaux les plus divers, tels que le chien, le chat, la girafe, le lion, le cheval, etc... Dans toutes ces espèces, il est impossible d'établir des différences avec le monocyte de l'homme.

Il est plus intéressant de retenir les caractères monocytaires des animaux utilisés ordinairement au laboratoire.

Chez le *cobaye*, on a longtemps classé parmi les monocytes des cellules mononucléées du sang renfermant des corps de Kurloff ; il s'agit de gros grains ayant 3 à 4 μ de diamètre inclus dans le cytoplasme à l'intérieur d'une vacuole. Ils se colorent en rose par l'éosine et ont l'aspect d'une gouttelette huileuse;

dans le sang frais, ils se laissent colorer par les préparations vitales. Ces éléments sont propres aux cobayes. Mais Lambin et Pieraerts, en 1926, ont établi que les cellules à corps de Kurloff n'appartiennent pas à la série monocyttaire, et qu'on doit les ranger parmi les lymphocytes. Ces résultats ont été confirmés depuis par plusieurs auteurs, en particulier par Tio Tjwan Gie (1927). Mas y Magro a montré, en outre, que ces éléments ont des réactions des oxydases négatives qui s'opposent aux réactions positives des monocytes. Les monocytes vrais sont entièrement comparables aux monocytes humains, et si Jaffé ne les décrit pas pour cette raison dans son Traité, Tio Tjwan Gie, par contre, les décrit en détail.

Mas y Magro distingue toutefois deux types de monocytes : un type humain et un type cobaye ; ce dernier étant caractérisé par l'existence de granulations faiblement azurophiles qui se présentent « sous l'aspect de grains ou de poussières, quelquefois d'ilôts oxyphiles ». D'autre part, la chromatine serait disposée non pas sous forme de fins filaments, mais de blocs épais.

Chez le *lapin*, Jaffé, Pétri insistent sur le réseau chromatinien lâche, alors que Mas y Magro note que la chromatine a une disposition identique à celle du cobaye, c'est-à-dire en blocs. Le protoplasme est parfois non granuleux, parfois il ne renferme que quelques granulations. La réaction des oxydases est éga-

lement très discutée; elle ne se montrerait que très rarement positive.

Chez la *souris blanche*, la description du monocyte répond sensiblement à celle du monocyte de l'homme (Jaffé, Hirschfeld). Le noyau est tantôt rond, tantôt incurvé, en fer à cheval ou échancré et lobé (Price Jones, Kabierske, Simonds, Haam). La structure chromatinienne est finement réticulée (Kabierske, Haam). Le protoplasme est gris clair et contient de nombreuses granulations poussiéreuses (Mezinscu, Price Jones, Pappenheim). La réaction des oxydases et des peroxydases est généralement positive et Mac Coy Hill s'appuie sur ce caractère pour identifier les monocytes à morphologie douteuse. Pour May, au contraire, elle serait habituellement négative ou seulement faiblement positive.

Reprenant cette étude, Svend Petri, en 1933, décrit ainsi les monocytes de la souris blanche : grandeur moyenne $12 \mu 96$; noyau grand, quelquefois de forme variée et situé en général dans la partie centrale de la cellule; tandis que quelques noyaux sont arrondis, la plupart sont anguleux ou irréguliers, présentent une incisure de profondeur et de largeur variables. Le noyau prend de ce fait l'aspect d'une feuille de trèfle ou d'un fer à cheval. Le noyau est généralement plus clair que celui des grands lymphocytes; il montre çà et là de gros amas de chromatine et les rudiments d'un réseau chromatinien grossier. Le protoplasme est abondant; il est basophile et plus clair que celui des lymphocytes sans éclaircissement

périnucléaire. Par le May-Grünwald-Giemsa, on ne peut jamais mettre en évidence avec certitude un grand nombre de granulations poussiéreuses. Par contre, on peut voir des granulations azur (?) isolées, de grosseur moyenne, tantôt un aspect finement granuleux sans affinité chromophile. La réaction des oxydases est toujours négative.

Insistant sur les différences qui séparent cette « grande cellule mononucléaire » du monocyte humain, Petri se demande s'il faut ranger cette cellule dans la série monocyttaire. Il conclut par l'affirmative en notant que les différences doivent être liées à l'espèce animale particulière.

Chez les autres vertébrés, on retrouve également des cellules identifiables avec le monocyte humain.

Chez les *Oiseaux*, il existe des mononucléaires à protoplasme homogène, finement granuleux, à noyau arrondi, ovalaire ou incurvé.

Rappelons qu'un grand nombre d'expérimentations en ce qui concerne le monocyte ont été faites sur la poule : les études sur le déplacement amiboïde des monocytes par Carrel, et la mise au point de la technique des colorations supravitales par Miss Sabin.

Les *Reptiles* présentent dans leur sang des mononucléaires à large protoplasme très faiblement basophile (Jolly), identifiables aux monocytes.

Dans le sang des *Batraciens*, on retrouve également des éléments comparables aux monocytes. En particulier chez le Triton, différents auteurs (Jolly, Grünberg, Maximow, Neumann, Freidsohn, etc...)

ont décrit des cellules à noyau irrégulier, dont le cytoplasme très finement granuleux ou homogène est faiblement basophile.

Chez les *Poissons*, on trouve habituellement des cellules mononuclées faciles à rapprocher des monocytes. Dans le sang des Sélaciens, en particulier, on a décrit des cellules blanches à noyau irrégulier, dont le cytoplasme est tantôt dépourvu de granulations, tantôt pourvu de granulations « azurophiles ». Chez les Téléostéens où le sang contient surtout des mononucléaires, Bryce a décrit dans le sang des Dipneutes des gros mononucléaires hyalins et des cellules à noyau en fer à cheval ou lobé contenant des granulations azurophiles.

Chez les *Invertébrés*, on trouve manifestement des leucocytes possédant des caractères qui permettent de les confondre avec les monocytes des vertébrés.

Dans le liquide cœlomique des Oursins, on trouve de gros mononucléaires hyalins, à noyau souvent irrégulier, lobé (Cuénot). Les mêmes éléments s'observent dans le liquide cœlomique des Astères. Hérouard a décrit dans le liquide périviscéral des Holothuries de grands leucocytes hyalins, à noyau sphérique, parfois irrégulier, échancré, à protoplasme faiblement basophile.

Une place à part doit être réservée aux travaux de Faure-Frémiot (1929) sur les amibocytes des Invertébrés. Ces recherches ont surtout porté sur un Echinoderme, l'*Asterius Rubens*, et sur des Annélides sédentaires : *Arenicola Marina*, *Amphitrite Jonestoni*,

Lanice Conchylega, et sur des Mollusques tels que Mya Arenaria, Meretrix Chione et Anodonta.

« Les amibocytes des invertébrés cœlomates — et les monocytes... des vertébrés — prennent à l'état actif et mobile la structure de choanoleucytes (De-horne) quelle que soit la structure initiale et caractéristique que ces cellules puissent présenter « in vivo » dans l'organisme normal. » (Faure-Frémiet).

Et l'auteur donne la description suivante de ces choanoleucocytes macrophages :

La partie centrale est décrite depuis Loeb sous le nom de « granuloplasme ». On l'observe aussi bien « in vivo » qu'après fixation. Elle répond au « trophoplasme » décrit par Renaut chez les cellules conjonctives mobiles. Ce granuloplasme est « caractérisé par la coexistence d'éléments figurés et d'inclusions : noyau, mitochondries, vacuoles, gouttelettes, lipoides, inclusions diverses résultant de la phagocytose ou de l'ultra-phagocytose ».

« Le noyau est généralement excentrique et fréquemment incurvé...

« Le chondriome est formé par des éléments granuleux, généralement très fins, répartis autour du noyau. A l'état frais, les mitochondries se colorent facilement par le Vert Janus et le Violet Dalhia...

« Le vacuome des choanoleucocytes est représenté normalement (nous voulons dire indépendamment des phénomènes de phagocytose qui peuvent déterminer l'apparition de vacuoles autour de corpuscules étrangers) par un ensemble, dont l'importance est

très variable, de petites vacuoles fixant électivement le Rouge Neutre « in vivo » et « in vitro »...

« Les gouttelettes graisseuses existent souvent, mais en petit nombre, dans le granuloplasme ; elles se colorent facilement par le Rouge Soudan.

« L'ultra phagocytose des colorants colloïdaux détermine l'introduction dans le protoplasme des choanaleucocytes de granulations insolubles (Bleu Trypan, Bleu Pyrrol ou Bleu d'Isamine)...

« La masse du granuloplasme est entièrement entourée d'une couche mince de cytoplasme hyalin, dépourvu d'inclusions, à partir de laquelle se forment des pseudopodes pétaloïdes... »

L'auteur développe ensuite avec beaucoup de précisions le mécanisme de la formation des lames pétaloïdes et du mouvement des lames hyalines. L'étude cinématographique lui a permis de suivre ce phénomène et de constater qu'il est superficiel et qu'« il ne met en jeu que la couche hyaloplasmique périphérique ». Les lames hyalines s'étendent et se rétractent sans aucun mouvement corrélatif des granulations protoplasmiques internes, phénomène qui est très différent « de la formation des pseudopodes qui est proprement amiboïde ». L'analyse minutieuse de ces mouvements prouve qu'ils sont en tous points identiques à ceux que Carrel a mis en évidence chez les monocytes de la poule.

Ce que nous retiendrons donc, c'est :

1° L'identité frappante qui existe entre la structure cellulaire du monocyte humain telle que nous

l'avons décrite, avec ses deux zones — granuloplasme et hyaloplasme — et celle des amibocytes des invertébrés.

2° Les affinités tinctoriales identiques des mitochondries pour le Vert Janus, des inclusions pour le Rouge Neutre.

3° L'activité phagocytaire pour les substances colloïdales.

4° Le mode de propagation, à l'aide de processus pseudopodiques développés aux dépens du hyaloplasme.

Chez les *Crustacés*, on trouve également des leucocytes de grande taille, à protoplasme hyalin contenant de fines granulations, dont le noyau, souvent arrondi, est parfois irrégulier, en fer à cheval ou lobé; ils sont doués de mouvements amiboïdes et capables de phagocytose (Cuénot, Bruntz, Hollmann).

Enfin, on rencontre également dans le sang des *Arachnéides*, des *Myriapodes* et des *Insectes*, de grandes cellules mononucléaires à caractères monocytaires. Zotta a montré, en particulier, que les leucocytes de certaines espèces d'insectes renferment en abondance des fines granulations dites « azurophiles » (1921). Dans les grands mononucléaires de *Carausus Morosus*, il a montré que le nombre de ces granulations, dont certaines sont contenues dans des vacuoles, augmente au fur et à mesure de l'évolution de la cellule, en même temps que le protoplasme devient de moins en moins basophile. Il en est de même dans la larve adulte de *Galleria Mellonella* où,

d'abord réduites à quelques-unes, ces granulations deviennent de plus en plus abondantes et remplissent bientôt tout le cytoplasme en formant en certains endroits de véritables plages « azurophiles ».

Cette brève revue suffit à nous prouver que le monocyte constitue bien une espèce cellulaire propre, bien caractérisée, et qu'on rencontre à tous les échelons du règne animal. Cette remarquable fixité morphologique chez toutes les espèces animales n'est pas son caractère le moins étonnant et contribue à lui assurer une autonomie indiscutable.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le monocyte, malgré ses caractères si particuliers, — si tranchés dans bien des cas, — et dont la reconnaissance peut être, en quelque sorte, évidente, offre par contre dans d'autres cas des difficultés de diagnostic parfois quasi insurmontables. Elles tiennent à sa grande variabilité morphologique sur laquelle nous n'avons cessé d'insister et qui a été la cause du refus d'autonomie que pendant longtemps certains auteurs lui ont opposé.

Ses contours nucléaires capricieux, sa chromatine si diversement disposée d'un élément à l'autre, la teinte de son protoplasme si volontiers indistincte, l'inconstance et l'extrême finesse de ses granulations et la présence de granulations plus grosses sont, entre autres, les raisons qui contribuent souvent à le rendre méconnaissable.

Dans le sang normal, les *grands lymphocytes* ou macro-lymphocytes (Chevallier) sont les éléments qu'on peut le plus souvent confondre avec les monocytes.

Leurs dimensions sont comparables ($20\ \mu$ en moyenne), bien qu'assez souvent plus réduites que celles des monocytes (10 à $12\ \mu$ pour Tzanck).

Le noyau est tantôt central, — toujours pour Tzanck — tantôt, au contraire, excentrique (Chevallier).

Dans les cas typiques, ses contours nucléaires, arrondis et réguliers, s'opposent à ceux du monocyte, encore que ce dernier possède parfois un noyau presque aussi régulier. Mais il n'est pas rare que le grand lymphocyte ait un noyau ovalaire ou même réniforme qui rappelle assez celui du monocyte. Sa taille toutefois, plus petite, analogue à celle du petit lymphocyte, le distingue du noyau plus grand du monocyte. Enfin, comme l'écrit Chevallier, « dans certaines réactions macrolymphocytiques, le noyau se lobe et s'incise de façon irrégulière : une forme assez habituelle est celle qui laisse à peu près intact le côté où le cytoplasme est peu abondant et qui, du côté abondant, dessine des montagnes plus ou moins bizarrement découpées : cette altération ressemble beaucoup à celle déjà discutée du monocyte ».

La teinte du noyau lymphocytaire est généralement beaucoup plus sombre que celle du noyau monocyttaire, mais elle peut être aussi plus claire, plus hydratée.

La chromatine du lymphocyte permet dans bien des cas de le reconnaître aisément. Elle est abondante et disposée sous forme de gros blocs, épais, denses, à contours nets qui s'opposent au flou des mottes chro-

matiniennes du monocyte, à son fin réseau chevelu. Mais nous avons vu que dans certains états morbides, la chromatine du monocyte peut rappeler celle que nous venons de décrire au grand lymphocyte. Parfois la chromatine du grand lymphocyte se dispose sous forme de grains assez grossiers et épais ou bien sous forme de flaques étoilées (Glanzmann) qui s'opposent nettement aux points nodaux, fins et délicats, du monocyte.

Les nucléoles s'observent dans le noyau lymphocytaire avec une bien plus grande fréquence sur les frottis secs et Bloom souligne qu'ils sont « bien plus grands et plus proéminents » que ceux qu'on peut voir chez les monocytes.

Le cytoplasme du grand lymphocyte est, dans les cas typiques, bien différent du cytoplasme monocyttaire. Pappenheim avait déjà insisté sur ce caractère, en montrant que, dans les bonnes colorations, le cytoplasme lymphocytaire est franchement basophile et qu'il se colore en bleu ciel. Ce fait a été retrouvé depuis par tous les hématologistes et cette teinte bleu-ciel est généralement facile à distinguer de la teinte gris-sale du protoplasme monocyttaire. Toutefois, soit que la coloration soit mal faite, trop poussée ou pas assez, soit qu'il existe des altérations cytoplasmiques, il peut être parfois difficile d'établir de différences nettes : ou que le cytoplasme du lymphocyte paraisse moins basophile et grisâtre (particulièrement chez les lymphocytes âgés) ; ou que le cyto-

plasme monocytaire, surtout dans sa partie périphérique, hyaline, prene une teinte plus bleue.

Par ailleurs, un caractère assez particulier au lymphocyte est l'existence d'une zone claire périnucléaire : la structure cytoplasmique semblant s'arrêter à distance du noyau et en être séparée par un intervalle clair, translucide, qui entoure le noyau sous forme d'un halo, d'une auréole.

Un troisième caractère différentiel du cytoplasme lymphocytaire est son homogénéité, l'absence de différenciation en deux zones, — granuleuse et hyaline —, comme chez le monocyte, ou, si l'on préfère, l'absence de bande périphérique plus foncée et hyaline. Rappelons toutefois qu'une bonne coloration et un examen minutieux sont souvent nécessaires pour mettre en évidence ce caractère du monocyte.

Hittmair a signalé un autre caractère propre au cytoplasme lymphocytaire : c'est l'existence de protubérances, « en calotte » qui semblent être des artefacts de frottis mais qui indiquent toujours, selon l'auteur, une modification de la structure protoplasmique ou de la consistance des parois cellulaires; ces protubérances manqueraient toujours chez les monocytes.

Un élément important de différenciation est l'absence chez le macrolymphocyte de granulations monocytaires. Nous avons vu que, depuis Naegeli, on fait de ces très fines granulations poussiéreuses des éléments absolument propres au monocyte; de fait, on ne les trouve dans aucune autre cellule et, en par-

ticulier, chez les grands lymphocytes. Mais nous avons vu aussi que leur finesse même les rend souvent difficiles à bien observer, qu'elles exigent une coloration parfaite, et qu'il est enfin des cas où, bien qu'il s'agisse incontestablement de monocyte, elles semblent faire défaut.

D'autre part, nous avons signalé que les grands lymphocytes contiennent dans leur cytoplasme des granulations azurophiles, « relativement grosses, peu nombreuses et inconstantes » comme l'écrivent Doan et Wiseman, en tous points comparables aux granulations azurophiles des monocytes. Violet-pourpres ou brunes, souvent envacuolées, énucléables. De plus, P. Chevallier fait observer que « dans les macrolymphocytes évolués, les grains azurophiles sont parfois plus nombreux, plus petits, rosés » et que « la figure du macrolymphocyte se rapproche alors de celle du monocyte ». Donc, si dans la majorité des cas, l'analyse des granulations permet de séparer nettement les grands lymphocytes du monocyte, il ne faut pas s'attendre à ce que ce caractère soit facile à mettre en évidence et à ce qu'il soit constant.

Un autre caractère qui peut permettre la distinction entre grand lymphocyte et monocyte est l'absence de pouvoir phagocytaire chez les premiers, sur laquelle insistent plusieurs auteurs, et Bloom en particulier.

On ne peut donc jamais observer d'inclusions diverses, débris cellulaires, éclats nucléaires, pig-

ments et autres corps phagocytés comme cela se voit dans certains monocytes. Mais l'inconstance de ce phénomène chez ces derniers, nié même, rappelons-le, par certains, comme Di Guglielmo, ne permet pas de se fonder sur lui pour séparer nettement les deux variétés cellulaires.

De même, la présence de corpuscules d'Auer, signalée chez les lymphocytes par Arneth, niée au contraire par de nombreux auteurs qui, à l'inverse, les rencontrent uniquement chez les monocytes des leucémies à monocytes.

C'est en raison de ces multiples difficultés qu'on peut être amené à pratiquer avec profit la recherche de la réaction des oxydases et des peroxydases et les colorations supra-vitales.

Simpson et Cunningham, Sabin, Doan ont montré qu'on ne retrouve pas chez les grands lymphocytes la rosette de granulations rouge-neutre disposée chez les monocytes dans l'encoche nucléaire. On observe chez les grands lymphocytes, par cette méthode, quelques granulations rouge-neutre, très fines, en nombre restreint, disséminées dans le protoplasme, comme l'ont confirmé Masugi et Glanzeman. Il en est de même des mitochondries colorées par le vert-Janus, disposées à l'entour de la collerette de granulations rouge-neutre chez les monocytes et disséminées chez les grands lymphocytes en très grand nombre dans tout le cytoplasme. Nous avons déjà souligné les contestations et les discussions qu'ont soulevées ces résultats et nous rappellerons seulement que dans les

monocytes jeunes, Masugi et d'autres auteurs ont fait observer que les granulations rouge-neutre sont rares et non disposées en collerette et que les mitochondries sont nombreuses et disposées sans ordre.

Les réactions des oxydases et des peroxydases sont toujours négatives chez les grands lymphocytes. Ce fait est unanimement accepté par les auteurs qui se sont occupés de la question et nous ne reviendrons pas sur les désaccords qui règnent encore en ce qui concerne les mêmes réactions chez le monocyte, pour retenir seulement qu'elles sont, d'après la plupart des auteurs actuels, généralement positives.

Quoi qu'il en soit, il nous paraît incontestable que ces deux ordres de recherches contribuent amplement, dans un grand nombre de cas, à trancher le doute entre monocytes et grands lymphocytes. Aschoff fut, sur ce point, formel, au dernier congrès d'hématologie en 1938 à Wiesbaden, en déclarant que c'étaient seulement ces deux épreuves qui permettent d'établir une différenciation catégorique entre les deux espèces cellulaires.

En définitive, dans les cas typiques, il n'existe aucune discussion. Le noyau rond et régulier, foncé, la chromatine épaisse disposée en amas nets, le cytoplasme très basophile, bleu-ciel, homogène, n'allant pas jusqu'au noyau, sans granulations monocytaires, ne renfermant inconstamment que quelques grosses granulations azurophiles, sans inclusions phagocytées, les réactions des oxydases et des peroxydases toujours négatives et les résultats de colorations

supra-vitales, sont autant de caractères qui permettent de distinguer le macrolymphocyte du monocyte. En pratique, il arrive souvent qu'on ne puisse mettre en évidence un ou plusieurs d'entre eux ou que leur interprétation demeure délicate et on s'explique qu'ils puissent encore être confondus par certains auteurs sous la même rubrique de « grands mononucléaires ».

Ajoutons qu'il n'est même pas démontré, selon certains hématologistes, qu'il ne s'agisse pas là de deux aspects voisins de la même lignée cellulaire. Bloom admet, en tous cas, que tous les termes de passage sont possibles et visibles entre les deux éléments. C'est en s'appuyant sur l'analyse attentive de préparations soigneuses, sur la recherche des oxydases et les colorations supra-vitales, en s'aidant du contexte hématologique qu'on parviendra, parfois sans preuve entièrement convaincante, à classer les cellules dans l'une ou l'autre des deux espèces.

Le diagnostic du monocyte doit encore se faire avec le *myélocyte neutrophile* (ainsi qu'avec le promyélocyte et le métamyélocyte). « Le monocyte jeune, a écrit Jolly, ressemble beaucoup au myélocyte ». A priori, les différences paraissent assez tranchées. Pourtant, la taille — 15 à 20 μ — se rapproche déjà beaucoup de celle du monocyte. Le noyau, assez grand, est généralement sphérique mais assez souvent ovalaire ou réniforme, acquérant une lobulation progressive et une irrégularité de plus en plus mar-

quée au fur et à mesure que l'évolution se fait vers le neutrophile adulte. Le noyau est généralement plus foncé que le noyau monocytaire; la chromatine disposée sous forme de petits grains foncés peut rappeler les petites taches chromatiniennes de certains monocytes. Le cytoplasme présente une coloration variable; parfois partiellement basophile, « dichromatique » selon P. Chevallier, mais dont la coloration bleu-rosé par les colorants habituels est tout de même assez différente de la teinte gris-pâle du cytoplasme monocytaire. Un des points qui contribuent le plus à la confusion entre les deux espèces cellulaires est l'existence dans le cytoplasme du myélocyte de granulations. Certes, ses granulations sont, dans les cas typiques, très différentes de celles qu'on voit dans le monocyte. Elles sont assez grosses, plus grosses que celles du monocyte, beaucoup plus foncées, « très chromatiques » (Chevallier), moins nombreuses et disposées uniformément dans tout le corps cellulaire. Mais il est néanmoins des cas où elles sont plus fines et elles peuvent, alors, donner à la cellule un aspect qui, joint à ses autres caractères, surtout nucléaires, évoque le monocyte. La confusion est d'autant plus facile qu'on voit apparaître ces myélocytes au cours de processus morbides où les monocytes peuvent être altérés, présenter des formes jeunes, nombreuses et atypiques. Jolly conseille de s'adresser à la coloration par le Triacide d'Ehrlich qui teinte d'un violet caractéristique les granulations neutrophiles de la série myéloïde.

La réaction des oxydases et des peroxydases ne peut être employée comme moyen de différenciation. Elle est en effet positive chez les myélocytes comme chez la majorité des monocytes. Elle est, certes, un peu différente puisque les granulations oxydasiques et peroxydasiques sont, en général, plus nombreuses et plus grosses que celles des monocytes, mais il s'agit d'une différence qu'un œil très exercé peut seul déceler avec certitude.

Aussi, comme le disent W. Schultz et E. Krüger, est-ce parfois seulement la coloration supra-vitale qui peut permettre de trancher de façon certaine entre myélocytes et monocytes. Aucune granulation rouge-neutre n'est décelable dans le protoplasme myélocytaire.

Les mêmes auteurs et d'autres pensent que la confusion peut se faire aussi avec certains myéloblastes: de rares monocytes ayant le même aspect. Il s'agit sans doute alors de formes très jeunes de monocytes, à noyau régulier, très pauvres ou même dépourvus de granulations.

Rappelons que pour Naegeli et son école, la différenciation entre myélocytes et monocytes serait d'autant plus difficile à établir que ces deux variétés de cellules ne représenteraient que deux aspects évolutifs différents de la même lignée cellulaire et que des formes de passage pourraient s'observer entre elles deux. Il s'agit là, bien entendu, d'une conception purement doctrinale.

Le diagnostic du monocyte se pose également avec *les cellules conjonctives mobilisables du système réticulo-endothélial*.

Schuleman pour la première fois, puis Evans et Winternitz avaient signalé la présence d'histiocytes dans le sang circulant d'animaux soumis à des injections répétées de colorants colloïdaux. Mais c'est à Aschoff et à Kiyono que revient le mérite d'en avoir fait l'étude systématique et souligné l'importance en hématologie. Par la suite, E. Simpson, Schittenhelm et Erhardt, Maximow et d'autres ont voulu établir une parenté génétique étroite entre histiocytes et monocytes. Récemment, Mas y Magro a insisté sur l'identité formelle entre les deux variétés cellulaires et a prétendu avoir démontré que la plupart des soi-disant histiocytes ne sont que des monocytes vrais. Certes, les analogies morphologiques sont souvent frappantes, mais il n'est cependant discuté par personne que lorsqu'il a pénétré dans le sang circulant, l'histiocyte ne peut pas se transformer en monocyte et qu'il évolue infailliblement vers la mort. D'autre part, l'aspect des deux sortes de cellules est, comme nous l'allons voir, souvent très différent.

Rappelons que ces éléments n'existent pas normalement dans le sang et qu'ils n'y apparaissent que dans certaines conditions expérimentales (après injections répétées de substances colloïdales par exemple) ou au cours de circonstances pathologiques telles qu'endocardite lente (Schilling, Fontano, etc.), ou certaines septicémies (Di Guglielmo), etc...

Les histiocytes du sang peuvent se présenter sous des aspects différents qu'avec Lambin et Pieraerts on peut schématiser en trois groupes : histiocytes réticulaires ou monocytoïdes, histiocytes endothéliaux ou endothélioïdes, histiocytes, lymphocytoïdes ; ces derniers beaucoup moins nombreux d'ailleurs et qui ne peuvent prêter à confusion avec le monocyte — sinon avec les lymphocytes — ne seront pas décrits ici.

Les *histiocytes réticulaires* sont de dimension généralement voisines de celles des monocytes (20 à 25 μ), parfois plus petites (15 μ) ou au contraire plus élevées, certaines formes hypertrophiques peuvent atteindre 30 et même 40 μ .

Leur forme est souvent assez régulièrement arrondie ou ovalaire, ou au contraire irrégulière et à contours polycycliques. Un aspect fusiforme est parfois plus évocateur. Il n'est pas rare de trouver des éléments réunis, organisés en syncytium ou poussant des prolongements cytoplasmiques.

Le noyau est toujours grand et le rapport nucléoplasmatique est voisin de celui des monocytes. Il est assez polymorphe comme le noyau monocyttaire. Tantôt rond ou ovale, tantôt réniforme, il peut dans quelques cas être assez irrégulier, lobé, riedériforme. Il est clair, hydraté, de structure alvéolaire, pauvre en chromatine. Celle-ci semble parfois dissoute et le noyau paraît finement granuleux ; parfois au contraire elle dessine un réseau d'abord très fin, à mailles assez régulièrement entrecroisées qui, au fur et à mesure de l'évolution de la cellule, va s'épaissir

et se charger de blocs chromatiniciens plus denses. La périphérie du noyau est souvent dessinée par une ligne fine, interrompue en certains points par des amas de chromatine.

On peut noter dans certains noyaux la présence de un à trois nucléoles, parfois volumineux, colorés en bleu.

Au total, le noyau, par ses contours, sa teinte claire, sa chromatine rare, peut évoquer d'assez près le noyau du monocyte.

Le cytoplasme est plus ou moins abondant, vitreux et assez homogène. Il est faiblement basophile et, par le May-Giemsa il se colore de façon variable; parfois légèrement rosé ou au contraire bleuté, il est dans d'autres cas grisâtre comme le cytoplasme monocyttaire. Mais ce qui lui est particulier, c'est l'existence de zones non colorées, « achromophiles », qui le distingue de la basophilie plus homogène du monocyte.

Selon P. Chevallier, les cellules plus colorables qu'on observe parfois seraient en voie de dégénérescence.

Sa structure semble parfois légèrement réticulée ou granuleuse. Les granulations font défaut et ceci permet de les distinguer nettement des monocytes typiques. Ces cellules sont douées du pouvoir macrophagique et il est fréquent d'observer des vacuoles ou des inclusions diverses, telles que des débris cellulaires en voie de digestion.

Une des fonctions propre aux histiocytes est de fixer « in vivo » et « in vitro » les colorants colloï-

daux. Le bleu de Pyrrol est généralement utilisé. Notons ici que par ce moyen Mas y Magro distingue deux variétés d'histiocytes réticulaires : les uns qui montrent des grains pyrrolophiles disséminés de façon diffuse, les autres dont « les grains pyrrolophiles sont groupés en un îlot, arrondi ou allongé, souvent unique dans une même cellule, rappelant tantôt une rosette, tantôt un croissant ».

Les histiocytes réticulaires qu'on observe dans le tissu réticulaire du foie, de la rate, des sinus lymphatiques ont été assimilés par Mas y Magro, Tzanck et d'autres auteurs à des prémonocytes. Paul Chevallier fait observer qu'ils n'en ont cependant « nullement l'aspect » et qu'on ne trouve entre eux et les monocytes « aucune forme de transition ».

Rappelons que cette propriété de fixer les colorants colloïdaux ne s'observe qu'exceptionnellement chez le monocyte ou seulement lorsque les doses injectées sont très élevées et qu'alors d'autres cellules, comme les neutrophiles, les fixent également. Pour Mas y Magro, il y aurait seulement deux variétés de monocytes : ceux qui fixent le bleu de pyrrol — monocytes chromophiles — et les monocytes non chromophiles; les premiers étant des formes jeunes, les seconds des éléments plus âgés.

Pour achever de différencier les histiocytes réticulaires des monocytes, notons que la réaction des oxydases et des peroxydases est toujours négative chez les premiers et que la coloration supravitale par le

rouge-neutre et le Vert-Janus ne montre pas les éléments caractéristiques du monocyte.

Les *histiocytes endothéliaux* proviennent des vaisseaux périphériques de l'endocarde ou du système réticulo-endothélial. Ils ont, depuis les travaux hématologiques de la maladie d'Osler, acquis une grande importance, surtout par rapport à la question des monocytes (Hittmair). Ils sont encore appelés *clasmatoctes*. Leur taille moyenne est de 15 à 20 μ . Mais il n'est pas rare d'observer des éléments plus grands (30 à 40 μ) et même gigantesques (50 μ).

Leur forme est généralement allongée, oblongue mais parfois arrondie ou ovalaire. Elles sont souvent étirées à un pôle ou aux deux. Des formes polygonales peuvent aussi s'observer. On voit parfois des cellules groupées ou disposées en rangées. Les contours sont presque toujours irréguliers car elles se laissent facilement déformer ou comprimer par les éléments voisins. Elles présentent très souvent des éperons périphériques et des allongements pseudopodiques uniques ou multiples, dont la longueur varie de quelques μ à 15, 20 ou même 30 μ . Ces prolongements cytoplasmiques joints à l'aspect lamellaire des cellules réalisent souvent d'étranges images caractéristiques. Mais des formes plus régulières rappelant le monocyte ne sont pas exceptionnelles.

Le noyau est généralement assez grand — 12 à 15 μ — mais il peut être plus petit ou plus grand, atteignant la périphérie cellulaire : le cytoplasme n'apparaît alors que sous la forme de petites calottes

à l'un ou aux deux pôles du noyau. Il est presque toujours excentrique. Sa forme est des plus variables car il s'adapte visiblement et facilement à la forme cellulaire (Hittmair). Aplati dans les cellules fusiformes, il s'arrondit quand la masse protoplasmique est importante ou se contourne et se lobe dans les cellules plus petites. Dans les cellules fortement phagocytaires, il est repoussé vers la périphérie et est complètement déformé. Il est généralement très clair comme le noyau monocyttaire. Il présente une structure lâche et spongieuse réticulo-alvéolaire. La basichromatine est disposée en un réseau très fin et assez régulier, à mailles écartées et souvent arrondies, « comme si elle était formée d'un seul filament qui se serait emmêlé sur lui-même » (Hittmair). Parfois s'observe un certain parallélisme des fibres réticulaires qui sont parsemées de petits blocs de chromatine et qui donne alors un noyau d'aspect plus dense, plus foncé.

Il est fréquent, mais non constant, d'observer un ou plusieurs nucléoles, légèrement ou fortement basophiles.

Comme on le voit, ce noyau rappelle par bien des points certains noyaux monocytaires desquels il peut être impossible de le différencier.

Le cytoplasme est abondant bien que très aplati. Il est légèrement basophile, comme le cytoplasme monocyttaire et, par les éosinates de bleu de méthylène, il se teinte en gris-bleu clair; mais, comme le cytoplasme de l'histiocyte réticulaire, il présente souvent

des plages oxyphiles ou achromophiles, soit très limitées et nettement circonscrites, soit diffuses et intéressant la presque totalité de la masse cytoplasmique. Ces dernières peuvent lui conférer un aspect très transparent qui peut le rendre plus ou moins complètement invisible, comparable, dit Hittmair, à de la fumée. A côté de ces particularités tinctoriales, le cytoplasme endothéliocytaire paraît fréquemment non homogène. Il semble, du moins par endroits, comme grossièrement tissé ou de structure poudreuse ou nébuleuse.

On peut observer des fines granulations, analogues aux granulations azurophiles des monocytes et des lymphocytes. Elles sont éparses autour du noyau et, par le May-Giemsa, elles se colorent en un violet-rougeâtre, un peu différent du rouge plus vif des granulations des monocytes et des lymphocytes. Parfois, ces granulations sont groupées, formant de véritables îlots azurophiles.

Les vacuoles sont fréquentes et, souvent même, nombreuses, pouvant couvrir une grande surface de la cellule. Elles sont de taille variable. Les unes sont vides, les autres contiennent des éléments phagocytés en voie de désintégration. La phagocytose de ces cellules est en effet souvent intense. Et l'on peut observer, à côté des vacuoles, des particules phagocytées : débris cellulaires divers ou corps étrangers. Hittmair a vu des histiocytes endothéliaux renfermant des streptocoques en chaînettes dont les uns étaient partiellement attaqués. Selon cet auteur, l'oxyphilie

cytoplasmique qu'on pourrait parfois observer serait due à une réaction de ces corps phagocytés.

La phagocytose s'exerce également vis à vis des substances colloïdales et elles absorbent « in vivo » et « in vitro » le bleu de pyrrol qu'on retrouve sous forme de grains inégaux. Cette fixation, comme le font remarquer Lambin et Pieraerts, est d'ailleurs inconstante, « même chez des animaux injectés pendant plusieurs semaines ».

On voit donc qu'en dehors de certaines formes très grandes et à contours très irréguliers, les histiocytes endothéliaux, par leur noyau, par leur cytoplasme faiblement basophile et poudreux, leurs granulations azurophiles et leur activité phagocytaire, peuvent ressembler fort à certains monocytes : non pas, en général, à des monocytes normaux, au noyau plus régulier, au cytoplasme moins vacuolé et riche en granulations monocytaires mais aux monocytes altérés de certains états morbides. On aura donc, là encore, utilement recours aux colorations supravitales et aux réactions oxydasiques et peroxydasiques. Ces dernières sont toujours négatives chez les histiocytes endothéliaux, — comme chez les histiocytes réticulaires — toutefois, on peut avoir certaines causes d'erreur du fait de débris granulocytaires phagocytés qui, comme le fait remarquer Hittmair, peuvent réagir positivement et rappeler alors les réactions souvent assez pauvres des monocytes. Mais ces cas sont, en réalité, l'exception.

Quant à la coloration supra-vitale par le rouge-neutre, elle met en évidence chez les histiocytes endothéliaux, des vacuoles de rouge-neutre, de tailles variables, dont la coloration est tantôt rouge, tantôt rose ou orangée, voire même jaunâtre et non saumonée comme celle des corpuscules rouge-neutre des monocytes. De plus, ces vacuoles ne sont pas disposées en rosette, mais dispersées sans ordre dans tout le corps cellulaire (Schultz-Krüger, Whitby et Britton, R. Cook-Beck). Enfin, le Vert-Janus n'arrive pas à mettre en évidence de mitochondries.

Le diagnostic des monocytes peut encore se poser avec les *cellules de Rieder*. Pittaluga et Lopez, qui ont bien étudié ces cellules, les nomment « dysmorphocaryocytes ». Elles seraient caractérisées par un noyau extrêmement lobé, ayant une structure analogue à celui des métamyélocytes, pouvant, dans certains cas, posséder une fine structure chromatinienne. On y trouverait inconstamment des nucléoles. Le protoplasme, basophile, contiendrait dans la plupart des cas quelques granulations azurophiles.

Nous avons déjà dit ce que certains auteurs — et particulièrement Lambin et Pieraerts — pensent de la soi-disant autonomie de ces cellules. Nous croyons avec eux que le plus grand nombre des cellules de Rieder peuvent être rattachées aux monocytes dont elles présentent tous les caractères morphologiques.

Un second groupe comprend des éléments de type lymphocytaire. Leur protoplasme est moins abondant et plus basophile que celui du groupe monocy-

taire, les granulations azurophiles peu nombreuses. Le noyau est dense et foncé. Il s'agirait, en somme, de lymphocytes caractérisés seulement par l'atypie du noyau, anormalement déformé. Ces cellules se rencontrent dans les lymphadénoses. Lambin et Pieraerts en ont observées dans le sang normal de cobayes.

Le même polymorphisme nucléaire peut se rencontrer dans d'autres cellules au cours de processus pathologiques. C'est le cas des myéloblastes, au cours de myéloses aiguës, des lymphoblastes, au cours de lymphadénoses aiguës, des cellules réticulo-endothéliales après injection de colorants colloïdaux.

Nous pensons avoir énuméré ici toutes les cellules normales ou anormales du sang qui peuvent prêter à confusion avec les diverses variétés de monocytes. Le diagnostic avec d'autres cellules — et notamment avec les plasmocytes — ne peut en aucun cas se poser.

Nous avons vu que, s'il est des cas évidents où les monocytes ne peuvent être méconnus, il en est d'autres, comme dans la mononucléose infectieuse, où l'identification certaine des cellules est impossible. L'examen de la lame de sang montre des cellules mononucléées altérées où rien ne permet d'affirmer qu'il s'agit de monocytes. Nous croyons, avec notre maître P. Chevallier, qu'il est préférable, dans ces cas-là, de s'abstenir de toute identification. Il faut prendre son parti de laisser, dans l'état actuel de nos connais-

sances, ces cellules innommées et de leur faire une place à part dans un cadre d'attente de mononucléaires indéterminés. Toute autre position, qui consisterait à classer ces cellules à tout prix dans l'un des cadres connus, ne pourrait que contribuer à maintenir la confusion dans le problème de l'histologie et de la pathologie de ces cellules.

CONCLUSIONS

I. - Le monocyte typique présente des caractères qui permettent de le reconnaître. Ce sont :

a) *sa taille* souvent grande, 20 μ en moyenne, parfois plus petite ;

b) *son noyau* : la forme en est tantôt régulière, ronde ou ovale, tantôt incisée ou incomplètement lobée ; l'ensemble est clair et la structure paraît sur les préparations usuelles parfois diffuse, parfois grossièrement réticulée, parfois hachurée et inégale ;

c) *son protoplasma* que colore en un gris pâle vaguement bleuté les éosinates de bleu de méthylène. Deux zones peuvent être reconnues :

— une zone centrale ou *granuloplasma*, la plus étendue, semée de très fines et nombreuses granulations spéciales, les « granulations monocytaires » ; elles sont amphophiles et les colorations habituelles les montrent sous la forme d'une fine ponctuation poussiéreuse. Elles ne doivent pas être confondues avec les granulations azurophiles, plus grosses, franchement rouges ou violettes ; on les trouve ou non.

éparses en petite quantité aussi bien dans les monocytes que dans les lymphocytes.

— une zone périphérique, l'*hyaloplasma* d'étendue parfois très restreinte, homogène, non granuleuse, colorée de façon uniforme en bleu plus franc. Cette zone est le kinoplasme ou membrane ondulante. Elle est souvent très mince et peut même manquer.

d) Par des réactions spéciales, apparaissent des *granulations oxydasiques* et *peroxydasiques* ; elles sont un élément important de diagnostic, mais elles semblent cependant pouvoir manquer dans certains éléments.

e) Par les *colorations supra-vitales*, au Rouge-neutre et au Vert-Janus, apparaissent, dans un grand nombre de cas, une collerette de granulations roses saumonées au niveau de l'encoche nucléaire, ainsi que d'autres caractères. Ils ont été considérés comme spéciaux aux monocytes, mais ils ne semblent pas constants.

II. — Rares dans le sang normal, les *formes atypiques* de monocytes sont fréquentes dans les états morbides. Parmi ces formes, les plus communes sont celles où l'irrégularité du noyau est extrême ; il est aussi des formes où manquent les granulations « monocytaires » cytoplasmiques, les formes où font défaut les réactions des oxydases et des peroxydases, celles où le protoplasma est très vacuolaire, où il est parfois presque entièrement transparent.

C'est en se basant sur ces particularités structurales et sur l'expérimentation qu'on a pu distinguer des formes jeunes, des formes adultes, des formes vieilles, des formes altérées, dégénérées, etc.

III. — Les monocytes des vertébrés et ceux de l'homme n'ont entre eux aucune différence notable. Les cellules monocytoïdes des invertébrés présentent de grandes ressemblances avec les monocytes des mammifères ; leur différenciation protoplasmique en deux zones, granuleuse et hyaline, y est en particulier très nette.

IV. — *Un certain nombre de cellules blanches* sont à différencier du monocyte. Les grands lymphocytes ou macrolymphocytes, sans doute souvent confondus avec les monocytes, s'en distinguent par le noyau, la teinte du cytoplasme et l'absence de granulations monocytaires. Les myélocytes et métamyélocytes neutrophiles ont un protoplasma plus oxyphile et des granulations plus grosses. Il sera souvent utile, toutefois, de s'adresser aux colorants acides pour les distinguer des monocytes. Les cellules conjonctives mobilisables ont un noyau généralement plus régulier et un protoplasma non différencié, et pourraient être surtout confondues avec des monocytes dégénérés. Le diagnostic reste néanmoins quelquefois très difficile et il n'est pas douteux qu'il existe, au point de vue strictement morphologique, des formes intermédiaires entre les éléments typiques de chacune de

ces espèces cellulaires. Ce sont ces formes qui ont justifié les diverses théories génétiques dont nous nous sommes interdit de parler dans ce travail.

VU : *Le Doyen,*
A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de Thèse,*
M. ABRAMI.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Directeur de l'Ecole Normale Supérieure
chargé des fonctions de Recteur
de l'Académie de Paris,
CARCOPINO.

BIBLIOGRAPHIE

- ALDER (A.). — Zur Morphologie der Monozyten. (*Fol. Haemat.*, 1922, t. 28.)
- ARNETH (J.). — Die qualitative Blutlehre. T. III, 1925.
- Die Spezeillen Blutkrankheiten. Bd 2. Münster 1930.
- ASCHOFF (L.). — Das reticulo-endotheliale System. (*Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* T. 26, 1924.)
- Le problème des monocytes au point de vue anatomique, en particulier de ses relations avec le système réticulo-endothélial. (*Med. Welt.*, 15 janv. 1938. T. 12, n° 6, pp. 78-82.)
- ASCHOFF (L.) et KIYONO. — Zur Frage des grossen Mononukleären. (*Fol. Haemat.* T. 15, 1913, p. 383-390.)
- AUBERTIN (Ch.) et CHABANIER (H.). — Les granulations azurophiles des mononucléaires dans le sang normal et dans les leucémies. (*Ann. Méd.*, 1914-1915. T. II, p. 399.)
- BAADER — Die Monozyten Angine. (*Dtsch. Arch. f. kl. Med.*, 140-227, 1922, p. 973.)
- BABES (A.). — L'origine des monocytes et leurs rapports avec le système réticulo-endothélial. (*C.R. Soc. Biol.*, n° 11, 1929, p. 911.)
- BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN. — Glandular Fever. (*Arch. of intern. Med.*, 1926, vol. 38, p. 413.)
- BECK (R.-C.). — Monocytic leukemia with analysis of cell-characteristic by supravital and staining technics. (*Americ. Journ. Clin. Path.*, 8, 1938, pp. 509-521.)

- BÉNARD (H.) et TISSIER (M.). — Monocytes dans Carnot et Lereboullet. *Nouveau traité de Médecine et Thérapeutique*, Paris, 1931.)
- BETANCES (L.-M.). — Contribution nouvelle à l'étude de la granulation dite « azurophile ». (*Arch. Mal. Cœur*, 1920, n° 2.)
— *Thèse Paris*, 1918.
— *C.R. Soc. Biol.*, 20 juillet 1918.
— *Presse Médicale*, 30 avril 1924.
— Structure et chromophilie de la cellule sanguine. (*Arch. Med. Exp.*, 1919.)
- BINGEL. — Monozyten Leukemia. (*Dtsch. med. Woch.*, 11, 1916, p. 1.503.)
- BLOOM (W.). — Transformation of lymphocytes in the thoracic duct into polyblasts (macrophage) in tissue culture. (*Proced. Soc. for. exp. Biol. and Med.*, 1927, 24, p. 567.)
— The origin and nature of the monocyte. (*Fol. Hämat.*, 1928, t. 37, p. 62.)
— The monocyte, origin and nature. (*Fol. Hämat.*, 1928, t. 34.)
— Mammalian lymph nodes in tissue culture. (*Arch. f. experim. Zellforschung*, 1928, p. 269.)
— Über die Monozytenfrage. (*Klinische Wochenschrift*, 1929.)
- BOHNE (C.) et HUISMANS (L.). — Beiträge zur Kenntnis der Kronischen leukaemischen Reticuloendotheliosen. (*Virchows Arch.*, 283, fév. 1932, p. 575.)
- DU BOIS (A.-H.). — De la pathogénie de l'angine à monocytes. (*Thèse Genève*, 1929.)
- BRAVI (A.). — Questione dell'emoistioblasto. (*Haematologica*, Pavia, 1934.)
- BUNGELER (W.). — Experimentelle Untersuchungen ueber die Monozyten des Blutes und ihre Genese aus dem Retikuloendothel. (*Zieglers Beitr.*, 1927, t. 76. — *Analysé dans Centrabl. f. Allg. Path.*, t. 39, p. 558.)

- Vitale Speicherung Blutmonoztens. (*Fol. Haemat.*, 1928, t. 37.)
- BUNTING (C.-H.). — Del Leukocytes. (*Physiol. Review.*, II, 1922, p. 505.)
- BURNETT. — Clinical Pathology of the blood of domesticated animals. (*Ithaca N.-Y.*, 1908.)
- BYKOWA (O.). — Reticulo endotheliale leukosen (mit Affektion der Haut). (*Fol. Haemat.* (Lpz), 1933, pp. 96-104.)
- CARREL (A.). — Growth-promoting function of leucocytes. (*St. of. Rock. inst. f. Med. reas.*, 1923, vol. 45, p. 221.)
- La membrane ondulante des monocytes et des macrophages. (*C.R. Soc. Biol.*, t. 94, 1926, p. 1345.)
- CARREL (A.) et EBELING (A.-H.). — Pures cultures of large mononuclear leucocytes. (*Journ. of exp. Med.*, 1922, t. 36. — *Stud. f. the Rock. inst. f. med. reas.*, 1923, t. 45, p. 201.)
- The fundamental properties of the fibroblast and the macrophage. (*Journ. of Exp. Med.*, 1926, pp. 261 et 286.)
- CATTANEO (L.). — Contributo allo studio della genesi dei monociti. (*Haemat.*, 1931, t. 12, pp. 565-586.)
- Le reticulo-endoteliosi sperimentali. (*Haemat.*, 1932, t. 13, p. 243.)
- CHEVALLIER (P.). — L'adéno-lymphoïdite aiguë bénigne, avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose. (*Rev. Path. comp. et Hyg. Gén.*, 1928, et *Le Sang*, 1928, n° 2.)
- Projet de définition des cellules mononuclées normales du sang. (*Le Sang*, 1932, n° 4, pp. 461-464.)
- Diagnostic de l'angine à monocytes. (*Monde Médical*, 1^{er} mai 1937, n° 898, pp. 633-639.)
- CUNNINGHAM (R.-S.), SABIN (F.-R.) et DOAN (C.-A.). — The development of leucocytes, lymphocytes and monocytes from a specific stem-cell in adult tissues. *Contrib. to Embryol.*, 1925, t. 16.)

- COOKE (W.-E.). — Acute Monocytic Histiocytic leukemia. (*The Lancet*, 1931, n° 2, p. 129.)
- DAMESHEK. — Acute Monocytic (Histiocytic) Leukemia. Review of literature and case reports. (*Arch. int. Med.*, oct. 1930, t. 46, pp. 718-740.)
- DOAN (C.-A.) et WISEMAN (B.-K.). — The Monocyte, Monocytosis and Monocytic Leukosis. A clinical and pathologic study. (*Ann. Int. Med.*, oct. 1934, pp. 383-416. — *Lancet*, n° III of vol. I, p. 160, 19 janv. 1935.)
- DOMINICI (D.). — Polynucléaires et macrophages. (*Arch. Med. exp.*, t. 14, 1902, p. 1.)
- DOWNEY (H.). — Histiocytes and macrophages and their relations to the cells of normal blood in animals stained intravital with acid colloïd dyes. (*T. Ann. Rec.*, 1917, II, n° 6.)
- DOWNEY (H.) et WEINDENREICH. — Ueber die Bildung der Lymphocyten in Lymphdrüsen und Milz. (*Arch. f. Mikr. Anat.*, 1912, t. 80.)
- DUBINSKAJA (B.) et BAKALTUSCHUK (M.). — Zur Frage ueber Monozytenleukemie. (*Fol. Haemat* (Lpz), 50, avril 1933, pp. 97-107.)
- ENGELBRETH-HOLM. — Übersicht über die Leukoseforschung der Letzen. (*Jahre Klin. Wsch.*, 1938, II, pp. 993-998.)
- EVENSEN et SCHARTUM-HANSEN. — Monocyten Leukaemie. (*Acta med. Scand.* (Stockholm), 1938, pp. 129-139.)
- EWALD (O.). — Die leukaemische Reticuloendotheliose. (*Dtsch. Arch. Klin. Med.*, avril 1933, 142, pp. 222-228.)
- EWALD, FREHSE et HENNING. — Akute Monozyten und Stammzellenleukaemien. (*Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1938, pp. 353-366.)
- EVANS (H.). — Observations of the origin and status of the so-called « transitional » white blood cell. (*The Arch. of Intern. Med.*, 1916, vol. 17, p. 1.)

- Experimental study of the mononuclear cell of the blood and tissues. (*Ibid.*, 1916, vol. 18, p. 692.)
- An oxydases reaction on blood smears, a valuable of the identification of white blood cells of uncertain origin. (*Arch. of intern. Med.*, vol. 16, p. 1.067.) *
- The practical significance of the oxydase reaction as applied to blood cells. (*Proc. of the N.-Y. Path. Soc.*, vol. 15, p. 1.043.)
- FARRAR (G.-E.) et CAMERON (J.-D.). — Monocytic leukemia with data on the individuality and development of the monocyte. (*Americ. J. Med. Sc.*, déc. 1932, 184, p. 763.)
- FAURE-FREMIET (E.). — Caractères physico-chimiques des choanoléucocytes de quelques invertébrés. (*Protoplasme* (Lpz.), 1929, t. 6, n° 4.)
- FERRATA (A.). — Sui globuli bianchi mononucleati. (*Arch. per le Sc. Med.*, 1906.)
- Über die Klassifizierung der Leukozyten des Blutes. (*Fol. Haemat.*, t. 5, 1908.)
- Morfologia normale e patologica del sangue. (Milano. *Soc. Edit. Lib.*, 1912.)
- Le emopatie, vol. 1. (*Ibid.*, 1918.)
- FERRATA (A.) et NEGREIROS-RINALDI. — Emoistioblasti e monociti nella milza malarica. (*Haemat.*, 1920, t. I, pp. 243-259.)
- FIESSINGER (N.). — Nouvelle méthode des peroxydases leucocytaires. L'indice peroxydasique hématimétrique. (*C.R. Soc. Biol.*, 1919, pp. 554-555.)
- Les ferments des leucocytes. (Paris, Masson, 1923.)
- Les oxydases des leucocytes. Données nouvelles sur le sang. (Paris, 1932.)
- FIESSINGER (N.) et LAUR (C.-M.). — Les granulations oxybenzidinophiles et la réaction peroxydasique des leucocytes de l'homme. (*Le Sang*, 1927, I, 114, p. 122.)

- FISHER (A.). — Sur la transformation *in vitro* des gros leucocytes mononucléaires en fibroblastes. (*C.R. Soc. Biol.*, 1925, t. 92.)
- FLÉISCHMANN (P.). — Der zweite Fall von Monozyten Leukemie. (*Fol. Haemat.* (Lpz.), 20 oct. 1935.)
- FONTANA (L.). — Sui caratteri differenziali esistenti fra le varie forme di istiociti nel sangue. (*La Riforma medica*, 1926, n° 23.)
— Contributo allo studio delle cellule istioide circolante in varie emopatie. (*Haematologica*, 1926, t. 7, fasc. I.)
- FOORD (A.-G.), PARSONS (L.) et BUTT (E.-M.). — Leukemie Eriticulo-Endotheliosis (Monocytic Leukemia) with report of cases. (*Journ. Amer. med. Assoc.*, déc. 1933, pp. 1.859-1.864.)
- FORKNER (C.-E.). — Clinical and pathological differentiation of the acute Leukemia with special reference to acute monocytic leukemia. (*Arch. int. Med.*, janv. 1934, 53-1-34.)
- FOWLER (W.-M.). — Monocytic Leukemia. (*Journ. Labor. a. clin. Med.*, 18 sept. 1933, p. 1.260.)
- FREHSE. — Beobachtungen ueber Monozyten. (*Fol. Haemat.*, 1922, t. 28, p. 1.)
- FREUND (L.). — Biologische daten in Zallen von Laboratoriumstieren. (*Tieraertztl. Arch.*, 2, 1922, p. 28.)
- FREYFELD (H.) et GINSBURG (A.). — Uber die Herkunft der Oxydase-substanzen in den Mononuklearen. (*Arch. f. exp. Zellforschung*, 1929, VII, pp. 493-499.)
- FRUMKIN (S.). — Beitrage zur Kenntnis der Morphologie und der ganatischen Beziehungen der grossen Mononuklearen Leukozyten. (*Fol. Haemat.*, 1911, t. 12.)
- FURNO (A.). — Beitrage zur Kenntnis der Vergleichenden haematologie der Special-leukocyten-granulationen einiger Laboratoriums-Zaigleteire. (*Fol. Haemat.*, 1911, II, p. 219.)
- GALL (E.-A.). — La valeur diagnostique de la coloration supravitale dans la mononucléose infectieuse. (*Ann. Amer. Journ. Med. Sc.*, oct. 1937, n° 4, p. 546.)

- GINGOLD (N.). — A propos de l'origine du monocyte sanguin. (*C.R. Soc. fr. d'Hématologie. — Le Sang*, 10 juin 1938.)
- GITTINS (R.) et HAWKSLEY (J.-C.). — Reticuloendotheliomatosis, ovarian endothelioma and monocytic (histiocytic) Leukemia. (*Journ. of Path.*, 36, 1933, pp. 115-131.)
- GLANZMANN. — Das Lymphoemoïde Drusenfieber. (Berlin, 1930.)
- GLEDHILL (T.-N.). — Monocytic (Histiocytic) Leukemia. (*Lancet*, 12 oct. 1935, p. 824.)
- GOODALL (A.). — The numbers, proportions and the characters of the red and white corpuscles in certain animals. (*Journ. of Path. and Bact.*, 1910.)
- GOUNELLE (H.-F.). — Contribution expérimentale à l'histiogenèse du monocyte à partir du S.R.E. (*Thèse Strasbourg*, 1927.)
- La production expérimentale et histiogenèse du monocyte à partir du S.R.E. (*Paris Médical*, 1928, pp. 224-247.)
- GOUNELLE (H.-F.) et KABATTER. — Forme adénique de leucémie myéloïde subaiguë. Difficultés de différencier le monocyte de certains leucoblastes atypiques. (*Soc. fr. d'Hématologie*, 5 mars 1937.)
- GRAHAM (G.-S.). — Bendizin as a peroxydase reagent for blood smears and tissues. (*Journ. of Méd. Research.*, 1918, t. 39, pp. 15-24.)
- GRANET (H.), LEVENT (R.) et ISAAC-GEORGES (P.). — Trois cas de leucémie aiguë à monocytes chez l'enfant. (*Bull. Soc. Hôp. Paris*, 49, 27 nov. 1933, p. 1353.)
- DI GUGLIELMO (G.). — La patologia e la clinica del sistema reticulo-endoteliale. (*Haematologica*, 1928, t. 9, p. 349-366.)
- Endoteliosi, Monocitosi e Leucemie monocitiche, 1933.
- HAAM (E.). — Die Maus. (R. Jaffé, 1931, 4.)
- HAINING (R.-B.), KIMBALL (T.-S.) et JONES (O.-W.). — Leukemic Sinus Reticulosis (Monocytic Leukemia) with intestinal obstruction. Report of a case with partial autopsy. (*Arch. Int. Med.*, avril 1935, pp. 574-591.)

- HAMAZAKI (I.) et WATANABE (M.). — Experimentelle Untersuchungen mittels intravaskulärer Injektion der « Karminzellen ». (*Fol. Haemat.*, 1929, t. 39, p. 12.)
- HAYEM (G.) et LION (G.). — A propos de trois cas de leucocytémie à globules blancs mononucléaires. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9 mars 1900, p. 258.)
- HELLMAN (T.). — Akute Bluterkrankungen des myeloischen Systems. Verk. (47^e Kongress in Med. Wiesbaden, 1935.)
- HIRSCHFELD (H.). — Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leukozyten. (*Virch. Arch.*, 149, p. 22, 1897.)
- Demonstration an Leukozyten im Dunkerteld. (*Fol. Haemat.*, 1910, t. 9, p. 171.)
- Über Blut und Organveränderungen bei Tumorkranken Ratten und Mäusen. (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1919, 16, 99.)
- HITTMAYER (A.). — Zur Frage der sog. Reticuloendotheliosen. (*Fol. Haemat.*, déc. 1928, pp. 321-376.)
- Akute Myelose mit Monocytoiden Zellformen. (*Fol. Haemat.*, nov. 1930, pp. 271-280.)
- Handbuch des Allgemeinen haematologie (Hirschfeld et Hittmayer) (T I, p. 297, Berlin et Wien, 1932.)
- HOCK (R.). — Über die Reaktion der Leukozyten auf gewisse chemische Reize in der Haut und im Blute der weissen Maus. (*Centralblatt. f. Bakt. Paras. und Infektkrankh.*, 54, 1910, p. 247.)
- HOFF (F.). — Beiträge zur Pathologie der Blutkrankheiten. (*Virchows Arch.*, 261, pp. 142-189, juillet 1926.)
- Zur monozytenfrage. (*Munch. Med. Woch.*, 1926, p. 40.)
- HOLLER (G.). — Studien über die Stellung der Monozyten im System der Blutzellen. (*Fol. Haemat.*, 1923, t. 29.)
- HOPMANN. — Infectiöse Stammzellenvermehrung im Blut mit Heilung. (*Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, t. 142, p. 196, 1923.)
- HYNEK. — Zur Monozytenfrage. (*Fol. Haemat.*, 1912, t. 13.)

- INTROZZI (F.) et DESSYLLA (C.). — Contributo allo studio degli elementi reticolo-istiocitari del sangue circolante. (*Haematologica*, 1932, t. 13, pp. 127-143.)
- JAFFE (R.). — Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. (Berlin, 1931.)
- JAGIC et KLIMA. — Klinik und Therapie der Blutkrankheiten. (Berlin et Wien, 1934.)
- JAYLE (M.-F.). — Etude biochimique et physiopathologique des peroxydases animales. (*Thèse Paris*, 1939.)
- JOLLY (J.). — Traité technique d'Hématologie. (Paris, Maloine, 1923.)
- JOLTRAIN. — Leucémie lymphoïde à grands éléments mononucléaires. (*Le Sang*, n° 8, 1934, p. 999.)
- JOUSSET. — In Manuel des Maladies de l'appareil circulatoire et du sang. (Paris, 1905.)
- JULLIARD. — Agranulocytose et leucémie à monocytes au cours d'une angine nécrotique avec nécrose pulmonaire terminale. (*Arch. Mal. Cœur*, mai 1935, pp. 311-315.)
- KABERSKE (F.-R.). — Über Blutberaenderungen bei Tumorauesen und ihre Beziehung zu den kachektischen Blutveraenderungen beim Karzinom des Menschen. (*Fol. Haemat.*, 1916, t. 20, p. 87.)
- KATSUNUMA (S.). — Intrazelluläre Oxydation und Indophenolblausynthese. (Iena, Fisher, 1924.)
- KELLUM (W.-E.) et KORKNER (C.-E.). — The monocytes in experimental leucocytes. (*Fol. Haemat.*, 1929, t. 38, pp. 198-215.)
- KIMURA et JUZUKI. — Copper peroxydase reaction of hemoistoblasts (Ferrata) Hemotolog. Paper. (*Tohoku J. Exp. Med.*, 32, 1938, pp. 460-463.)
- KIYONO (K.). — Zur frage der histiozytaeren Blutzellen. (*Fol. Haemat.*, 1914, t. 18.)
- Die vitale Karminspeicherung. (Iena, Fisher, 1914.)

- KIYONO (K.) et NAKANON. — Weitere Untersuchungen ueber die histiozytaeren Zellen. (*Acta Zch. Med. Univ.*, Kioto, 1919, t. 3.)
- Théorie des histiocytes. (*Nissinigak*, 1919, t. 8.)
- KLIENEBERGER (C.) et CARL (W.). — Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. (Lpz., 1^{re} édit. 1912 et 2^e édit. 1927.)
- KLUMPP (T.-G.) et EVANS (T.-S.). — Monocytic Leukemia. Report of eight cases. (*Arch. Int. Med.*, 58, déc. 1936, p. 1.048-1.066.)
- KRAHN. — Reticuloendotheliale Réaktion oder Reticuloendotheliose (3 Leukaemieform ?). (*Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1926, pp. 152-179.)
- LABBÉ (M.), BOULIN (R.) et BALMUS (G.). — Sur un cas de leucémie subaiguë à monocytes. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 juin 1934, pp. 766-771.)
- LAGUESSE. — Système réticulo-endothélial et histiocytes. (*Echo Méd. du Nord*, 10-17-24 sept. 1927, n^{os} 37-38-39.)
- LAMBIN (P.). — Les hémohistioblastes de Ferrata et leur rôle dans l'hématopoïèse. (*Strasbourg Médical*, 1925, n^o 19.)
- Les cellules de Rieder. (*Ann. Soc. Sc. Bruxelles*, t. 47, 27 janv. 1927.)
- LAMBIN (P.) et PIERAERTS (G.). — Observations sur les histiocytes circulants du cobaye. (*Ann. Soc. Sc. Bruxelles*, 1927, t. 47.)
- Quelques observations sur les corps de Kurloff. (*C.R. Soc. Biol.*, 1926, t. 96.)
- LANG (F.). — Zur Monozytenfrage. (*Fol. Haemat.*, 1928, t. 37, pp. 383-389.)
- LAUBRY (Ch.) et MARCHAL. — Nouveau traité de pathologie int. (Paris, Doin, 1933.)
- LAWRENCE (J.-S.), JOSEY (A.-I.) et MARION W. YOUNG. — Monocytic leukemia. Report of three cases. (*Fol. Haemat.* (Lpz.), t. 44, juin 1931, pp. 332-351.)

- LEJEUNE (E.). — Die Zellen im Ductus lymphaticus beim Menschen und einige Saengern unter Spezieller Berücksichtigung der « grossen Mononuklearen ». (*Fol. Haemat.*, 1915, t. 19, p. 371.)
- LELL (H.). — Bedeutung der Auerkoerper. (*Inaug. Diss.*, Berlin, 1936.)
- LEHNDORFF (H.) et SCHWARZ (E.). — Das Drusenfieber. (Wien, Berlin, 1932.)
- LETTERER. — Aleukaemische Reticulose. (*Frankf. Z. Path.*, 30, 1924.)
- LEVINE (V.). — Monocytic leukemia. Report of nine cases. (*Fol. Haemat. (Lpz.)*, 1934, t. 52, pp. 305-338.)
- LEVY (M.). — Zur Haematologie der weissen Maus und Ratte. (*Fol. Haemat.*, 1926, t. 32, p. 125.)
- LION (G.) et PERNET (J.). — De la leucémie à mononucléaires clairs. (*Arch. Mal. Cœur*, n° 4, p. 219, avril 1927.)
- LORENTZ (K.). — Zur Blutmorphologie der Lymphoidzelligen Angina bei supravitaler Färbung. (*Kl. Wschr.*, 8, n° 5, 1929.)
- MARCHAL et BARGETON. — Difficultés de diagnostic entre Maladie de Hodgkin et leucémies à monocytes. (*Le Sang*, 1933, p. 321.)
- MARCHAL, BARGETON et MAHOUDÉAU. — Sur huit cas de leucémies chroniques à monocytes. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 49, 11 déc. 1933, p. 1467.)
- MARCHAL, LEMOINE et BLOCH-MICHEL. — Leucémie chronique à monocytes, sans splénomégalie. (*Le Sang*, 8, 1934, pp. 697-700.)
- MARCHAL, SOULIÉ et MAHOUDÉAU-CAMPOYER. — Sur un cas de leucémie à monocytes. (*Le Sang*, 7, 1933, pp. 199-204.)
- MASUGI (M.). — Ueber die Beziehungen zwischen monozyten und histiozyten, (*Ziegler's Beitr.*, 1927, t. 76. — Analysé par *Centralblatt für allgemeine Pathologie*, 1927, t. 39, p. 558.)

- MAS Y MAGRO (F.). — Estudios sobre monocitosis. (*Revista medica de Barcelona*, mémoires I et II, 1934, p. 474, et 1935, p. 395.)
- Etudes sur le monocyte : 1.) Monocytes et histiocytes du sang. (*Le Sang*, 1936, n° 9.) — 2.) La génèse du monocyte et ses rapports avec les histiocytes des organes hématopoïétiques et du tissu conjonctif. (*Le Sang*, n° 6, 1937.)
- MAXIMOW (A.). — Über die Zellformen des locheren Bindegewebes. (*Arch. f. Mikr. und Anat.*, t. 67, 1906, p. 680.)
- Untersuchungen über Blut und Bindegewebe — VIII — in vitro Kulturen von lymphoiden Gewebe der erwachsenen Säugetiereorganismus. (*Arch. f. Mikr. Anat.*, t. 96, p. 494.)
- Relation of blood cells to connective tissues and endothelium. (*Physiol. Review.*, 1924, t. 4.)
- Les relations des cellules sanguines avec le tissu conjonctif et avec l'endothélium. (*Ann. d'Anat. path.*, t. 4, 1927, pp. 701-732.)
- Die lymphozyten als gemeinsame Stammzellen der verschiedenen Blutelemente. (*Fol. Haemat.*, 1907.)
- MAY (G.). — Einige vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der Oxydase reaktion im Blute verschiedener Wirbeltinklassen. (*Virch. Arch.*, 1925, t. 257, p. 868.)
- MC COY-HILL (F.-L.). — Lymphoid hyperplasia in mice. (*Journ. of Cancer research.*, t. 14, 1930, p. 325.)
- MC JUNKIN (F.-A.). — Identification of three types of mononuclear phagocytes in the peripheral blood. (*Arch. of Intern. Med.*, 1925, p. 36.)
- MERCER (S.-T.). — The dermatosis of monocytic leukemia. (*Arch. f. Dermat.*, mai 1935, n° 31, pp. 615-635.)
- MERKLEN (P.) et WOLF (M.). — Le monocyte (cytologie et histologie du mononucéaire granuleux des tissus et du sang. (*Ann. d'Anat.*, 1927, t. 4, pp. 621-646.)

- Monocytes, monocytoses et leucémies à monocytes. (*Presse médicale*, 2 fév. 1927, n° 10.)
- MEULENGRACHT (E.) et GRAM (H.-C.). — Haematologisk teknik 2. (*Aufl. Kobenhavn*, 1930.)
- MEYER (S.). — Die Blutmorphologie einiger Haus und Laboratoriumstiere unterphysiologischen und pathologischen Bedingungen. (*Fol. Haemat.*, t. 30, 1924, p. 915.)
- MEZINCESCU (D.). — Contribution à la morphologie comparée des leucocytes. (*Arch. de Méd. exp. et d'Anat. path.*, 1902, t. 14, p. 562.)
- MICHAELIS et WOLFF. — Über granula in Lymphozyten. (*Virch. Arch. f. Pathol.*, t. 167, 1902.)
- MIDY (R.-M.). — Le conjonctif histiocyttaire. (Paris, Masson, 1936.)
- Généralités sur l'histologie du S.R.E. (*Nutrition*, 1938, t. 8, n° 1, pp. 11 à 20.)
- MOLLENDORF (W. von). — Zur morphologie der vitalen Granula-färbung. (*Arch. f. mikr. Anat.*, t. 90, 1918, p. 463.)
- Die Bedeutung von sauren Kolloiden und Lipoiden für die vitale Farbstoffbindung in den Zellen. (*Arch. f. mikr. Anat.*, t. 90, 1918, p. 503.)
- MONTGOMERY (H.) et WATKINS (C.-H.). — Leucémie monocytique. Manifestations cutanées des types Naegeli et Schilling. Différenciation hémostasiologique. (*Arch. Int. Méd.*, juillet 1937, t. 40, n° 1, pp. 51-63.)
- NAEGELI (O.). — Blutkrankheiten und Blut diagnostik. (Berlin, Springer, 1923.)
- Blutkrankheiten 5. Aufl. (Berlin, 1931.)
- Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. (1932.)
- NAKANON. — Ueber die Bluthistiozyten. (*Hok.*, 1916, t. 31, n° 5.)
- NETOUSEK. — Ueber Endothelien und ihre Beziehungen zu den Monozyten. (*Fol. Haemat.*, 1914, t. 29.)

- ORR (J.-W.). — Monocytic Leukemia. Two cases. (*The Lancet*, 25 févr. 1933, p. 403.)
- OSGOOD (E.). — Leucémie à monocytes. Relation de six cas et revue générale de 127 cas. (*Arch. Int. Méd.*, juin 1937, t. 59, n° 6, pp. 931-951.)
- OSGOOD (E.) et LYGHTE (C.-E.). — Monocytic leukemia with report of two cases. (*Journ. Labor. a. Clin. Med.*, t. 18, 1933, pp. 612-626.)
- PAPPENHEIM (A.). — Ueber verschiedene Typen von Lymphozyten und Monozyten zum Teil in schimbar normalen Blut. (*Fol. Haemat.*, 1911, t. 12.)
- PAPPENHEIM (A.). — Uber die Klassifizier. d. Lymphoidzellen. (*Fol. Haemat.*, t. 11, 1911, et t. 12, 1912.)
- Uber die Azurkoernung in den lymphoiden Blutzellen. (*Fol. Haemat.*, t. 9, 1910, p. 553.)
- Leucocytes à l'état normal, in Gilbert et Weinberg. (*Traité du Sang*, 1913.)
- Einige Woerte ueber Histiozyten Splenozyten und Monozyten. (*Fol. Haemat.*, 1913, t. 16.)
- Morphologische haematologie. (*Fol. Haemat.*, 1919, t. 24, p. 1.)
- PAPPENHEIM (A.) et FERRATA (A.). — Uber die verschiedenen lymphoiden Zellformen des normalen und pathologischen Blutes. (*Fol. Haemat.*, 1910, t. 10.)
- PASCHKIS (K.). — Zur Frage der Abstammung der grossen Mononuklearen. (*Virch. Arch.*, 1926, p. 259.)
- PATELLA (V.). — Leucociti non granulosi del sangue. (Siena. Tip. San Bernardino, 1909.)
- Génèse endothéliale des leucocytes mononucléés du sang. (Siena., 1910.)
- La genesi endotheliale dei monociti delle forme di passaggio e dei cosiddetti limphoidici del sangue. (*Haemat.*, t. 4, 1923, p. 59.)

— Der endotheliale Ursprung der Mononukleären des Blutes. (*Fol. Haemat.*, t. 7, 1923, p. 218.)

PETRI (Svend). — Morphologie und Zahl der Blutkörperchen bei 7- bis 30 gr. Schweren Normalen Weissen Laboratoriumsmaensen. (*Acta Path. et Mikr. Scand.*, t. 10, 1933, p. 159.)

PIERAERTS. — Recherches expérimentales et cliniques sur le problème des monocytes. (*Ass. Soc. Sc. Bruxelles*, 1928, t. 48.)

PINEY (A.). — Monocytic leukemia. (*The Lancet*, n° 3, 19 janv. 1935, p. 178.)

PITTALUGA (G.). — Enfermedades de la sangre y hematología clínica. (Madrid, 1922.)

POPPER (M.). — Contribution à l'étude des ferments oxydants dans les leucocytes. (*C.R. Soc. Biol.*, 1922, t. 87.)

PRICE JONES (C.). — Observations on the changes produced in the blood and bone marrow by haemorrhage and blood destruction. (*Journ. of Path. a. Bact.*, 1911, t. 5.)

RANVIER (L.). — Des clasmatoocytes. (*Arch. d'Anat. micr.*, n° 3, 1899, et n° 3, 1900.)

RESCHAD et SHILLING-TORGAU. — Über eine neue Leukemie durch echte Übergangsformen (Splenocytenleukämie) und ihre Bedeutung für die Selbstständigkeit dieser Zellen. (*Münch. med. Wschr.*, 1913, t. II, pp. 1.981-1.984.)

RIFUX. — Traité d'hématologie clinique. (Paris, Doin, 1924.)

ROGER, WIDAL, TESSIER. — Nouveau traité de médecine, t. 9, p. 228. (Paris, Masson, 1927.)

ROSENTHAL (N.). — Studies of the oxydase reactions of the cells in normal and leucemic blood. (*Arch. of int. Med.*, t. 20, p. 184.)

SABIN (F.-R.). — Studies of blood. The vitally stainable granules as a specific criterion for erythroblasts and the differentiation of the three stains of the white blood cells as seen in the living chick's yolk sac. (*Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, 1921, t. 32, et 1923, t. 34.)

- SABIN (F.-R.), DOAN (C.-A.) et CUNNINGHAM. — The discrimination of two types of phagocytic cells in the connective tissues by the supravital technic. (*Contr. to Embryol.*, 1924, t. 16.)
- SABRAZÈS. — Recherches des peroxydases dans les mégacaryocytes de la moëlle osseuse et dans les éléments du sang du cobaye. (*Gazette heb. des Sciences médic. de Bordeaux*, 1922, 43^e année, p. 368.)
- Formes anormales des globules rouges et blancs du sang, in Données nouvelles sur le sang. (Paris, 1932.)
- SACKS et MILTON (S.). — Systemic proliferation of the reticulo-endothelial system (reticuloendotheliosis). Report of a case and comments on the literature. (*Arch. of Path.*, t. 26, 1938, pp. 676-699.)
- SANNICANDRO. — *Haematologica Arch.* (Pavie), t. 15, 1934, pp. 433-444.
- SATÔ (A.), SUZUKI (T.) et SHIBATA (R.). — *Journ. of exp. Med.*, 1934, t. 24, p. 208.
- SATO (A.) et SCKIYA. — A simple method for differentiation of myeloid and lymphocytic leucocytes of human blood. A new peroxydase reaction: Copper method. (*Tohoku J. of exp. Med.*, 1936, t. 7.)
- SCHILLING (V.). — Ueber hochgradige Monozytosen mit Makrophagen bei Endocardis ulcerosa und ueber die Herkunft der grossen Mononukleaeren. (*Zeitschr. f. kl. Med.*, 1919, t. 88.)
- Das Blutbild und seine klinische Verwertung. (Iena, 1933.)
- La monocytose au point de vue clinico-hématologique. (*Med. Welt.*, 15 janv. 1938, t. 12, n° 3, pp. 82-85.)
- SCHITTENHELM (A.). — Handbuch der Krankheiten des Blutes und der Blutbildenden Organe. (Berlin, Springer, 1925.)
- SCHITTENHELM (A.) et ERHARDT. — Untersuchungen über die Beziehungen des retikulo-endothelial Systems zu den grossen Monozyten des Blutes mit Hilfe der Vitalspiecherung. (*Zeitschr. f. ges. Exp. Med.*, 1925, t. 46.)

- SCHLENNER (F.). — Ueber Technik der Oxydasereaktion und ihr Verhalten au Monozyten. (*D. Med. Wochenschrift*, 1921, t. 47.)
- SCHULTEN (H.). — Lehrbuch der klinischen Haematologie. (1933.)
- SCHULTZ (W.). — Akute Erkrankungen des myeloischen Systems. Verh. (47^o Kongress. *dysch. Ges. inn. Med.*, Wiesbaden, 1935.)
- SCHULTZ (W.) et KRUGER (E.). — Les Leucémies à monocytes. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderhielkunde. (Berlin-Charlottenburg, nov. 1938.)
- SCHULTZ (W.) et MIRISCH. — Lymphoidzellige Angine. (*Virch. Arch.*, 1927, t. 3, p. 264.)
- Zur Frage der Anginen mit reaktion Vermehrung Lymphoiden Zellen. (*Virch. Arch.*, 1927, p. 760.)
- SCHULTZE (M.). — *Arch. f. mikr. Anat.*, I, 1865.)
- SEDAT (H.). — Un cas de réticulo-endothéliose leucémique (Leucémie à monocytes). (*Schweiz. med. Wschr.*, 1935, t. 1, pp. 232-234.)
- SIEGMUND (H.). — Reticuloendothel und aktives Mesenchym. (*Berh. zur Med. Klin.*, 1927, t. 1.)
- SIMONDS (I.-P.). — The blood of normal mice. (*The Anat. Record*, 1925, t. 30, p. 99.)
- SIMPSON. — The experimental production of circulating endothelial macrophages and the relation of these cells to monocytes. (*Univ. Col. Publ. in Anatomy*, 1921, t. 1.)
- Vital staining of human blood with special reference to the separation if the monocytes. (*Ibidem.*)
- STORTI. — Diagnostica differenziale delle emopatie. (Milano, 1939.)
- SUZUKI et TAMOTSU. — Peroxydase reaction of monocytes and significience of strongly peroxydase-positive monocytes. Hematological paper. (*Tohoku J. exp. Med.*, 1928, t. 32, pp. 510-528.)
- SWIRTSCHESKAJA (B.). — Uber leukaemische Reticulo-endotheliose. (*Virch. Arch.*, 28 fév. 1928, t. 267, pp. 456-476.)

- SYDENSTRICKER (V.-P.) et PHINIZY (T.-B.). — Acute monocytic leukemia. A case with partial autopsy. (*Americ. J. med. sc.*, t. 184, déc. 1932, pp. 770-777.)
- THORNE (G.) et EWANS (H.-M.). — Absence of monocytes in the thoracic duct lymph. (*Anat. Rec.*, 1922, t. 23, p. 42.)
- TIO TJWAN GIE. — Over leukaemie bij dieren en over een avertbare caviäleukose. (Disput., Amsterdam, 1927.)
- TSCHISTOWITSCH (T.) et BYKOWA (O.). — Retikulose als eine systemerkrankung der Blutbildenden organe. (*Virch. Arch.*, 1928, t. 267, pp. 91-105.)
- TZANCK (A.) et DREYFUSS (A.). — Hématologie du praticien. (Paris, 1938.)
- UGRIUMOW (B.). — Ein Fall von akuter Reticulo-endotheliöse. (*Zol. Path.*, 30 mars 1928, t. 42, pp. 103-106.)
- UYEYONAHARA (T.). — Studien über menschliche Blut-Histiozyten mittels vitaler Karmunspeicherung in vitro. (*Fo'l Haemat.*, 1930, t. 40, pp. 1-31.)
- WAITZ (R.) et HOERNER (G.). — Syndrome agranulocytaire avec myéloblastémie et prolifération réticuloendothéliale médullaire, viscérale et ovulaire. (*Le Sang*, n° 12, 1938, pp. 801-819.)
- WEILL (P.-E.). — L'hématologie : clinique et laboratoire. (Paris, 1939.)
- WEINDENREICH (F.). — Die Leukozyten und verwandte Zellformen. (Wiesbaden, 1911.)
- WEISSENBACH (R.-J.). — Leucémie chronique à monocytes avec manifestations cutanées (monocytodermies). (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 déc. 1933, n° 49, pp. 1.658-1.662.)
- WEISSENBACH (R.-J.), BOURDAILLON (C.), MARTINEAU (J.) et DAVID (J.). — Leucémie aiguë à monocytes. (*Le Sang*, 1933, n° 7, pp. 371-377.)
- WOLFF (A.). — Ueber Leucocytengranulationem. (*Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1904, t. 52, p. 325.)

WOLLENBERG (H.). — Beiträge zur Monozytenfrage. (*Zeitsch. f. Klin. Med.*, 1922, t. 95, p. 321.)

WYSCHEGOROTZEWA. — Zur Frage f. monozytaeren Leukemien. (*Fol. Haemat.*, 1929, t. 38.)

ZIBORDI (F.). — Ematologia infantile normale e patologica. (Milano, *Soc. ed. sc.*, 1925.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
HISTORIQUE	17
QUELQUES DÉFINITIONS DU MONOCYTE	22
Jousset (23) — Pappenheim (24) — Jolly (24) — Rieux (26) — Clere (27) — Merklen et Wolf (28) — Pieraerts (32) — Du Bois (33) — Glanzmann (34) — Bénard et Tissier (35) — Hittmair (35) — Naegeli (39) — Sabrazès (44) — Di Guglielmo (44) — Laubry et Marchal (45) — Schilling (47) — Hans Schulten (48) — Mas y Magro (50) — Tzanek et A. Dreyfuss (51) — Storti (52) — P.-E. Weill (53) — P. Chevallier (54) — P. Chevallier [1940] (55).	
ANALYSE CRITIQUE DES CARACTÈRES DU MONOCYTE.....	60
— Le noyau	63
— Le cytoplasme	73
— Les granulations	78
— Les oxydases et peroxydases	88
FONCTION PHAGOCYTAIRE. COLORATIONS VITALES ET SUPRA- VITALES	100
VARIÉTÉS MORPHOLOGIQUES	110
ANATOMIE COMPARÉE	142
DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	151
CONCLUSIONS	173
BIBLIOGRAPHIE	177

